



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# Model and Simulation of dynamics of myeloma growth

**Juan Felipe Sánchez Gutiérrez**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica  
Maestría en Ingeniería Mecánica  
Ciudad, Colombia  
2023



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# Modelo y Simulación de dinámica de crecimiento de mieloma

**Juan Felipe Sánchez Gutiérrez**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica  
Maestría en Ingeniería Mecánica  
Ciudad, Colombia  
2024

# Modelo y Simulación de dinámica de crecimiento de mieloma

**Juan Felipe Sánchez Gutiérrez**

Tesis o trabajo de grado presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ingeniería - Ingeniería Mecánica**

Director:

Ph.D. Diego Alexander Garzón Alvarado

Línea de Investigación:

Ingeniería de Diseño y Biomecánica

Grupo de Investigación:

GNUM, Grupo de Modelado y Métodos Numéricos en Ingeniería

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Mecánica y Mecatrónica

Ciudad, Colombia

2024



Je crois que j'ai dormi parce que je me suis réveillé avec des étoiles sur le visage  
- Albert Camus

Agradezco a Dios por poner en mi vida a mis padres Juan y Luz, a mi tesoro Camilo y a grandes maestros como mi profe Diego y a Hermann Hesse.



## Agradecimientos

Quiero agradecer a Dios por siempre darme tantas bendiciones. Agradezco profundamente a mis padres y mis abuelos por brindarme su luz en mi camino de vida, dándome un amor gigante. A mi hermano que es mi motor de vida y quien me hace sentir vivo. A mi tutor y consejero Diego Garzón, quien me muestra un gran ejemplo y cuya calma me ha sido de gran alivio y apoyo durante mi formación académica y personal. También quiero agradecer a mis amigos que me han apoyado durante este proceso y quienes llevo en mi alma por darme de su tiempo Chato, Arizin, Pelu, Botero, Cesar, Julieta y Sofía. Finalmente, a mis compañeros y colegas, Laura López, Diego Quexada, David Hernández y Sergio Zambrano quienes son parte de esta familia unaleña y al alma mater Universidad Nacional de Colombia, que ha sido mi hogar desde que tengo recuerdo. Cada uno aportó en este proceso y es un resultado de todos.





## Resumen

En este trabajo se presentan tres capítulos con modelos in-silico desarrollados a través de ecuaciones diferenciales y solucionados computacionalmente, que proporcionan una perspectiva del acoplamiento entre el ciclo de remodelación ósea y las poblaciones tumorales. Comprender las dinámicas entre el tejido sano, las células que realizan el proceso de remodelación y las diferentes patologías, como el osteosarcoma o los tumores metastásicos, es fundamental para crear estrategias más personalizadas y especializadas para mitigar los efectos de estas enfermedades o curarlas por completo. Los modelos presentados proveen información más detallada de la dinámica real de la remodelación ósea en pacientes por masas tumorales. Ofrecen un marco innovador y una base sólida para el desarrollo de nuevos modelos, herramientas y técnicas que permitan el desarrollo de la medicina personalizada, con una perspectiva más completa y controlada de los procesos fisiológicos y patológicos. Se espera que en el futuro, estos modelos sean aún más robustos y versátiles, brindando un mayor apoyo para la toma de decisiones más acertadas en cada caso clínico particular.

**Palabras clave:** Remodelación ósea, Crecimiento tumoral, Tumor, Acoplamiento tumor-hueso, Modelo de Komarova, Osteoclastos, Osteoblastos.

## Abstract

This work presents three chapters with in-silico models developed through differential equations and computationally solved, providing a perspective of the coupling between the bone remodeling cycle and tumor populations. Understanding the dynamics between healthy tissue, cells involved in the remodeling process, and different pathologies, such as osteosarcoma or metastatic tumors, is fundamental for creating more personalized and specialized strategies to mitigate the effects of these diseases or cure them completely. The models presented provide more detailed information about the real dynamics

of bone remodeling in patients with tumor masses. They offer an innovative framework and a solid foundation for the development of new models, tools, and techniques that enable personalized medicine, with a more comprehensive and controlled perspective of physiological and pathological processes. It is expected that in the future, these models will become even more robust and versatile, providing greater support for making more accurate decisions in each specific clinical case.

**Keywords:** Bone remodeling, Tumor Growth, Tumor, Coupling tumor–bone, Komarova’s model, Osteoclasts, Osteoblasts

# Contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>vii</b>
<b>Resumen</b>	<b>ix</b>
<b>Lista de figuras</b>	<b>xv</b>
<b>Lista de tablas</b>	<b>xvii</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2 Acople entre remodelación ósea y tumor basado en el modelo de Komarova</b>	<b>5</b>
2.1 Modelo base: Komarova . . . . .	7
2.2 Procedimiento general . . . . .	8
2.3 Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población . . . . .	10
2.3.1 Análisis de estabilidad . . . . .	13
2.4 Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término . . . . .	17
2.4.1 Análisis de Estabilidad . . . . .	18
2.5 Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracrinos y autocrinos . . . . .	19
2.5.1 Análisis de estabilidad . . . . .	20
2.6 Discusión y Resultados . . . . .	21
2.6.1 Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población . . . . .	25
2.6.2 Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término . . . . .	32

2.6.3	Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracri- nos y autocrinos . . . . .	33
<b>3</b>	<b>¿El crecimiento de tumor es influenciado por el proceso de re- modelación ósea?</b>	<b>43</b>
3.1	Discusión y Resultados . . . . .	50
3.1.1	Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población . . . . .	50
3.1.2	Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término . . . . .	55
3.1.3	Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracri- nos y autocrinos . . . . .	60
3.1.4	Discusión General . . . . .	63
<b>4</b>	<b>Crecimiento de Tumor para ciclo de remodelación ósea: Un enfoque 2D.</b>	<b>69</b>
4.1	Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remo- ción de población . . . . .	72
4.2	Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término . . . . .	73
4.3	Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracrininos y au- tocrinos . . . . .	74
4.4	Crecimiento Tumoral . . . . .	74
4.5	Implementación Computacional . . . . .	76
4.6	Discusión y Resultados . . . . .	79
4.6.1	Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población . . . . .	80
4.6.2	Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término . . . . .	81
4.6.3	Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracri- nos y autocrinos . . . . .	83
4.6.4	Discusión General . . . . .	84
<b>5</b>	<b>Conclusiones y recomendaciones</b>	<b>87</b>
5.1	Conclusiones . . . . .	87
5.2	Recomendaciones . . . . .	88

**Bibliografía**

**90**



# Lista de Figuras

<b>2-1</b>	Procedimiento General Capítulo 1. . . . .	10
<b>2-2</b>	Regiones de estabilidad para el segundo modelo [Ramtani et al., 2023a].	20
<b>2-3</b>	Superficies de estabilidad para los parámetros $r_{11}$ , $r_{12}$ , $r_{31}$ y $r_{22}$ del tercer modelo [Ramtani et al., 2023a]. . . . .	22
<b>2-4</b>	Resultados del modelo original de Komarova con los parámetros de la Tabla <b>2-3</b> [Ramtani et al., 2023a]. . . . .	24
<b>2-5</b>	Resultados de la evolución de masa tumoral para diferentes valores de $\sigma$ [Ramtani et al., 2023a] . . . . .	25
<b>2-6</b>	Resultados para poblaciones de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso y retrato de fase entre osteoclastos y osteoblastos para los escenario 2, 3, y 6 con $\sigma = 0,05$ [Ramtani et al., 2023a].	27
<b>2-7</b>	Resultados para poblaciones de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso y retrato de fase entre osteoclastos y osteoblastos para los escenario 2, 3, y 6 con $\sigma = 0,04$ [Ramtani et al., 2023a].	27
<b>2-8</b>	Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para los escenarios 1, 4, 7 y 8 con $\sigma = 0,05$ [Ramtani et al., 2023a]. . . . .	29
<b>2-9</b>	Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para escenarios escenarios 1, 4, 7 y 8 con $\sigma = 0,80$ . [Ramtani et al., 2023a]. . . . .	31
<b>2-10</b>	Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para escenario escenario 5 con $\sigma = 0,05$ , $\sigma = 0,10$ , $\sigma = 0,20$ , y $\sigma = 0,40$ . [Ramtani et al., 2023a]. . . . .	31
<b>2-11</b>	Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para el segundo modelo con $\sigma = 0,05$ . . . . .	33

<b>2-12</b>	Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y re- trato de fase para el tercer modelo con $\sigma = 0,05$ . [Ramtani et al., 2023a]	35
<b>2-13</b>	Diagrama para una comparación entre los modelos planteados Capítulo 1[Ramtani et al., 2023a]	40
<b>3-1</b>	Modelos desarrollados en el capítulo 2.	44
<b>3-2</b>	Resultados del primer modelo acoplado con la función de Gom- pertz para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$ .	52
<b>3-3</b>	Resultados del primer modelo acoplado con la función Logísti- ca para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$ .	54
<b>3-4</b>	Resultados del primer modelo acoplado con la función expo- nencial para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$	55
<b>3-5</b>	Resultados del segundo modelo acoplado con la función de Gompertz para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$	57
<b>3-6</b>	Resultados del segundo modelo acoplado con la función logis- tica para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$	58
<b>3-7</b>	Resultados del segundo modelo acoplado con la función expo- nencial para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$	59
<b>3-8</b>	Resultados del tercer modelo acoplado con la función de Gom- pertz para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$	61
<b>3-9</b>	Resultados del tercer modelo acoplado con la función logística para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$	62
<b>3-10</b>	Resultados del tercer modelo acoplado con la función expo- nencial para crecimiento tumoral con $\sigma = 0,05$	63
<b>3-11</b>	Resultados de Modelos In-vivo.	67
<b>4-1</b>	Modelo de autómata celular.	76
<b>4-2</b>	Algoritmo para implementación de modelos.	78
<b>4-3</b>	Modelos desarrollados en el tercer capítulo y nodo inicial de daño.	79
<b>4-4</b>	Resultados Modelo 1, capítulo 3.	81
<b>4-5</b>	Resultados Modelo 2, Capítulo 3.	83
<b>4-6</b>	Resultados Modelo 3, Capítulo 3.	85



# Lista de Tablas

<b>2-1</b>	Escenarios a partir de parámetros de producción y remoción . . . . .	13
<b>2-2</b>	Estado estable para cada uno de los escenarios de Tabla <b>2-1</b> . . . . .	15
<b>2-3</b>	Parámetros usados en este trabajo . . . . .	41
<b>2-4</b>	Tipo de Autovalores y Estados Estables . . . . .	42
<b>3-1</b>	Estado estable para $\bar{D}$ . . . . .	48

# 1 Introducción

El cáncer de hueso es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo. Para el año 2020, se le atribuían alrededor de 10 millones de muertes, con una frecuencia de una de cada seis muertes, y más de 19 millones de casos diagnosticados a nivel mundial [Sung et al., 2021, Ferlay et al., 2018, Ferlay et al., 2021]. Esta enfermedad ataca diversos sistemas del cuerpo humano y está relacionada con varios factores de riesgo, lo que puede llevar a la metástasis en órganos y tejidos circundantes. La metástasis ocurre con mayor frecuencia en el hueso debido a [Smith et al., 2005, Kennecke et al., 2010]. Uno de los procesos afectados es la remodelación ósea, que comprende un ciclo de reconstrucción del tejido óseo que comienza en la vida temprana fetal y continúa a lo largo de toda la vida.

El proceso de remodelación ósea implica la transformación de células madre mesenquimales (MSC) en osteoblastos (OB), condrocitos, miocitos y adipocitos, mientras que las células de linaje hematopoyético dan origen a los osteoclastos (OC) a partir de las células de la sangre de la matriz ósea. El proceso de remodelación ósea se inicia con la colaboración de osteoblastos y precursores de osteoclastos, formando la unidad básica multicelular (BMU) [Rowe et al., 2018]. Es un proceso que normalmente se realiza de manera heterogénea y adaptable en el hueso, consistiendo en la remoción de tejido óseo dañado por los osteoclastos y la reconstrucción de nuevo tejido por los osteoblastos. Esto permite al organismo no solo mantener una estructura ósea con tejido joven, sino también reparar puntos donde se ha sufrido algún tipo de trauma o daño, y adaptarse a nuevos estímulos mecánicos o biológicos que puedan afectar la integridad del hueso. En un adulto sano, el proceso de remodelación mantiene las condiciones óseas del cuerpo tanto dimensional como funcionalmente, permitiendo que se adapte a nuevas necesidades, como

condiciones de carga externas [Raggatt and Partridge, 2010].

La desregulación de la actividad de las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos es uno de los principales factores que afectan el proceso de remodelación ósea, ya que están estrechamente vinculados. La generación de osteoblastos (osteoblastogénesis) comienza con las células madre mesenquimales (MSC), que se diferencian en osteoprogenitores, los cuales a su vez dan origen a los preosteoblastos, que finalmente maduran hasta convertirse en osteoblastos [Coelho et al., 2016, Kular et al., 2012]. Por otro lado, el proceso de osteoclastogénesis es aquel por el cual se generan los osteoclastos, donde estas células multinucleadas se forman a partir de la fusión de un monocito y un macrófago del linaje hematopoyético (ambos mononucleados) [Teitelbaum, 2000].

La interacción entre la osteoclastogénesis y la osteoblastogénesis está regulada por factores de señalización autocrinos y paracrinos, como proteínas y hormonas de diferentes orígenes [Hadjidakis and Androulakis, 2006]. En esta interacción, los osteoblastos liberan principalmente el factor de colonia estimulante (M-CSF) y expresan el ligando del receptor activador del factor nuclear Kappa B (RANKL) para la activación del factor nuclear Kappa B (NF-kB), lo que permite la generación de más osteoblastos y regula su velocidad de crecimiento. El RANKL debe unirse al precursor de osteoclastos en el RANK, y además, el receptor M-CSF debe unirse al receptor correspondiente (CSF1R) del precursor de osteoclastos [Teitelbaum, 2000]. Esto conduce a la maduración y supervivencia de los osteoclastos, lo que aumenta la resorción del hueso. Por otro lado, los osteoblastos secretan osteoprotegerina (OPG), que se une al RANKL en la superficie del osteoclasto, inhibiendo así la diferenciación de los osteoclastos y llevándolos finalmente al proceso de apoptosis. Además, existen múltiples factores que pueden afectar este ciclo, como la hormona paratiroidea (PTH), la insulina (IGF), los factores de crecimiento transformante (TGF), las interleucinas (IL), entre otros.

El proceso de remodelación comienza con una señal que perturba las concentraciones de calcio o la regulación hormonal. Una vez que se recibe el estímulo (que puede ser mecánico o biológico), los osteocitos producen TGF- $\beta$  para

---

inhibir la osteoclastogénesis. Esto crea un desequilibrio en la concentración entre RANKL y OPG, y así comienza el proceso de resorción y, con él, todo el ciclo de remodelación [Raggatt and Partridge, 2010]. Una vez iniciado el ciclo de remodelación, la PTH interactúa con los osteoblastos segregando la proteína quimiotáctica de monocitos (MCP-1), lo que atrae a los osteoclastos al punto de resorción. Como respuesta a este comportamiento, los osteoblastos expresan metaloproteinasas de matriz (MMP), que degradan el hueso para permitir que los osteoclastos se adhieran y absorban la matriz mineralizada, finalmente, los osteoclastos experimentan apoptosis.

Dado que el hueso ha sido consumido, diversos factores son liberados, atrayendo a las MSC. Los osteoblastos pueden experimentar apoptosis, convertirse en osteocitos o en células de recubrimiento [?]. Todo el ciclo de remodelación ósea puede verse afectado o perturbado por factores tanto internos como externos. Un factor relevante es el crecimiento tumoral debido a enfermedades como el cáncer. Este proceso ocurre normalmente debido a que las células afectadas por el cáncer hacen metástasis en el tejido óseo, lo que afecta directamente el ciclo de remodelación ósea [Guise et al., 2006]. Dependiendo del comportamiento en el tejido óseo, el crecimiento tumoral puede categorizarse como osteoblástico (predomina la generación de hueso) u osteolítico (predomina la resorción de hueso), aunque en la mayoría de los casos ambos comportamientos están presentes, con uno predominante en determinado momento [Mundy, 2002].

Ha habido diversos enfoques para modelar el proceso de remodelación, incluyendo aspectos como la carga hormonal, el comportamiento celular e incluso patologías. [Komarova et al., 2003a] desarrollaron un modelo generalmente aceptado que describe el comportamiento de las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos desde un punto de vista matemático basado en dinámicas poblacionales, que incluye la regulación mutua a través de factores paracrinos y autocrinos.

Por otro lado, existen múltiples modelos para el crecimiento tumoral, donde se pueden incluir elementos como el sistema inmune [Kronik et al., 2010], tratamientos médicos [Panetta et al., 2008, Ribba et al., 2012], dinámicas de

proliferación, entre otros [Swanson et al., 2008, Wang et al., 2009] [Rockne et al., 2010, Weis et al., 2015, Weis et al., 2013].

De esta búsqueda bibliográfica se desarrollaron tres capítulos:

1. Capítulo 1: Tres modelos 0-dimensionales basados en el modelo de Komarova, junto con análisis de estabilidad, para estudiar el comportamiento del ciclo de remodelación ósea bajo la influencia de un daño generado por una masa tumoral.
2. Capítulo 2: Modelos 0-dimensionales en donde se estudian los tres modelos del Capítulo 1 acoplados con tres modelos para el crecimiento tumoral.
3. Capítulo 3: Modelos de remodelación en geometría 2-dimensional bajo la influencia de crecimiento tumoral.

El desarrollo de estos modelos tiene como objetivo determinar, a través de formulación matemática, la dinámica presente en el proceso de remodelación ósea con la presencia de patologías externas, como el crecimiento tumoral. Este enfoque "in-silico" pretende convertirse en una herramienta de apoyo al momento de implementar algún tipo de tratamiento en pacientes, buscando que el modelo sea lo suficientemente robusto y versátil para adaptarse a las necesidades y condiciones de cada caso clínico específico.

El proceso de remodelación ósea es complejo y abarca factores biológicos y mecánicos, lo que plantea el desafío de desarrollar un modelo matemático/computacional que pueda considerar en detalle cada uno de los elementos que influyen en el proceso, como hábitos, alimentación, patologías, tratamientos, entre otros.

Además, es de suma importancia recopilar información clínica que permita evaluar y retroalimentar los modelos existentes, para mejorarlos y finalmente implementarlos en casos clínicos reales.

## 2 Acople entre remodelación ósea y tumor basado en el modelo de Komarova

En este capítulo se describe el contenido del trabajo desarrollado y publicado en el artículo de investigación titulado “A coupled mathematical model between bone remodeling and tumors: a study of different scenarios using Komarova’s model” [Ramtani et al., 2023a].

El proceso de remodelación ósea llevado a cabo por la Unidad básica multicelular ocurre de forma continua en el tiempo, en ubicaciones aleatorias y específicas del tejido óseo [Bonfoh et al., 2008, Günther and Schinke, 2000, Martin and Ng, 1994, Parfitt, 1994]. Este proceso cíclico está influenciado por procesos hormonales, patologías como el cáncer o tumores y cargas mecánicas [Burr, 2002, Parfitt, 1994].

Las patologías afectan el proceso de remodelación de diversas formas, algunas debido a la presencia de masas que generan cargas en la estructura ósea, otras por desregulación hormonal. Algunas enfermedades que afectan directamente este ciclo son la osteomalacia, la osteoporosis, el Paget, tumores de hueso y el mieloma múltiple, entre otros [Barkaoui et al., 2017]. Una vez afectado el ciclo de remodelación, se produce un desequilibrio en el tamaño de las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos, favoreciendo alguna de las actividades con respecto a su acción antagonista (ya sea resorción o generación de masa ósea).

Por ejemplo, el mieloma múltiple es una enfermedad caracterizada por la reducción de la masa ósea, debido a que existe una acumulación de células cancerígenas dentro de la médula ósea, ocupando espacios de células encar-

gadas (glóbulos blancos) de mantener el ciclo hormonal funcionando adecuadamente. A este tipo de afectaciones en la masa ósea se les denomina lesiones osteolíticas [Brigle and Rogers, 2017].

También existen otros casos en los que el cáncer proviene de otro sistema u órgano, como próstata, tiroides, seno, entre otros, y se produce el proceso de metástasis, donde las células tumorales viajan al tejido óseo. En la mayoría de los casos, esto tiene implicaciones nefastas para los pacientes, con resultados que van desde el dolor hasta el riesgo de fracturas y colapso de la estructura ósea [Fornetti et al., 2018]. La afectación de los grupos celulares que componen el tejido óseo es de vital importancia en el cuerpo, ya que los glóbulos blancos son células plasmáticas encargadas de combatir infecciones en el cuerpo mediante la producción de anticuerpos en el torrente sanguíneo, eliminando elementos extraños. Actualmente, no se dispone de suficiente información para entender en detalle la dinámica entre las células tumorales, el tejido óseo y las células que intervienen en el proceso de remodelación ósea [Fornetti et al., 2018].

Sin embargo, las lesiones osteolíticas no son las únicas que se presentan cuando el cuerpo se ve afectado por alguna patología. Por ejemplo, el osteosarcoma puede producir un desequilibrio en el ciclo de remodelación ósea de tal forma que se genere una mayor concentración de tejido óseo que en condiciones sanas habituales. El osteosarcoma tiene un mecanismo en el que se afectan células del tejido óseo, generando un desbalance y provocando un crecimiento descontrolado fuera del ciclo, lo que destruye tejido sano y daña la estructura ósea. Por lo tanto, aunque hay una mayor concentración de tejido óseo, este se encuentra afectado por la enfermedad y genera daño [Corre et al., 2020].

Estas dinámicas que ocurren dentro de los sistemas biológicos son desconocidas en detalle, especialmente cuando se ven afectadas por diversas patologías [Fornetti et al., 2018]. Sin embargo, ha habido diversos acercamientos desde la modelación matemática y las herramientas computacionales para describir el proceso de remodelación ósea. Komarova et al. [Komarova et al., 2003a] desarrollaron un modelo de remodelación ósea que incluye los factores de regulación paracrinos y autocrinos para las poblaciones de osteoblastos y os-

teoclastos, acoplando así las dinámicas celulares poblacionales y moleculares dadas por las vías de señalización entre estas poblaciones.

Este estudio ha servido como base para el desarrollo investigativo, incluyendo diversos efectos como mecanismos moleculares y efectos del mieloma múltiple, entre otros. Uno de los modelos desarrollados de especial interés para este estudio fue el desarrollado por Ayati et al. [Ayati et al., 2010], en el cual se incluyen los efectos de masas tumorales, demostrando un incremento en el número de osteoclastos, lo que aumenta el proceso de resorción ósea y, por lo tanto, disminuye la densidad celular ósea.

En este capítulo se exploraron tres alternativas para incluir los efectos de la masa tumoral en el proceso de remodelación ósea, estudiando las poblaciones de osteoclastos, osteoblastos y su evolución en el tiempo, presentando así varios posibles escenarios basados en el modelo presentado por Komarova [Komarova et al., 2003a] (dos primeros modelos) y en el modelo presentado por Ayati [Ayati et al., 2010] (tercer modelo). Para cada uno de los modelos, se realizó un análisis de estabilidad.

## 2.1. Modelo base: Komarova

El modelo desarrollado por Komarova [Komarova et al., 2003a] presenta un conjunto de ecuaciones diferenciales ordinarias que describen un comportamiento cíclico para las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos en el proceso de remodelación ósea y, por ende, de la masa ósea. Este modelo incluye factores bioquímicos paracrinos y autocrinos, como se muestra en la ecuación 2-1:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \beta_1 x_1 & (2-1a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \beta_2 x_2 & (2-1b) \\ \frac{dz}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2 & (2-1c) \end{cases}$$



en el conjunto de ecuaciones 2-1 se define a  $x_1$  como el número de osteoclastos, a  $x_2$  el número de osteoblastos,  $t$  representa la variable tiempo. Las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos están relacionadas a partir de los factores paracrinos y autocrinos, que se representan por  $g_{ij}$ , que es el efecto que tiene la presencia de la célula  $i$  en la célula  $j$ . De esta misma forma, la población de células de tejido óseo, representada por  $z$  y dada en porcentaje, está determinada por la cantidad que se tenga de osteoclastos y osteoblastos, para determinar si hay un aumento o disminución se calcula con la diferencia que hay entre las poblaciones en un momento temporal dado y el estado estable de la siguiente forma  $2y_i = (x_i - \bar{x}_i) + |x_i - \bar{x}_i|$ , en donde  $\bar{x}_i$  representa el estado estable de las poblaciones de osteoclastos u osteoblastos.  $k_i$  representa la actividad normalizada de formación o resorción de hueso ( $i = 1$  e  $i = 2$ , respectivamente) [Ramtani et al., 2023a]. Este modelo permite simular y entender la dinámica de las poblaciones celulares involucradas en el proceso de remodelación ósea y cómo los factores paracrinos y autocrinos influyen en su comportamiento cíclico. El conocimiento de estas interacciones puede ser de gran utilidad para comprender el impacto de diferentes patologías, como el crecimiento tumoral, en el proceso de remodelación ósea y la masa ósea resultante [Ramtani et al., 2023a].

## 2.2. Procedimiento general

El modelo de Komarova presentado anteriormente se modifica de tres formas diferentes, como se ilustra en la Figura **2-1**. En este diagrama, se muestra el procedimiento general que consta de cuatro etapas. En la primera etapa (azul), se lleva a cabo la modificación del modelo de Komarova mediante la introducción de nuevos términos que permiten incorporar los efectos de la masa tumoral en el proceso de remodelación ósea. En la segunda etapa (rojo), se definen los parámetros que se utilizarán en las simulaciones y se realiza un análisis de estabilidad computacional para describir los diferentes escenarios de comportamiento del modelo modificado. En la tercera etapa (verde), se plantea la solución del estado estable y de los estados no estables del modelo

---

modificado, teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas y patológicas correspondientes. Por último, en la cuarta etapa (gris), se realiza un análisis de los resultados obtenidos por el estado estable y por el estado no estable, comparándolos con el comportamiento fisiológico y patológico, respectivamente, para obtener una solución integral. Este enfoque permite explorar y comprender cómo la masa tumoral afecta el proceso de remodelación ósea y cómo se comporta el sistema bajo diferentes condiciones, proporcionando una visión más completa de la dinámica de estas interacciones y su relevancia en la salud ósea.

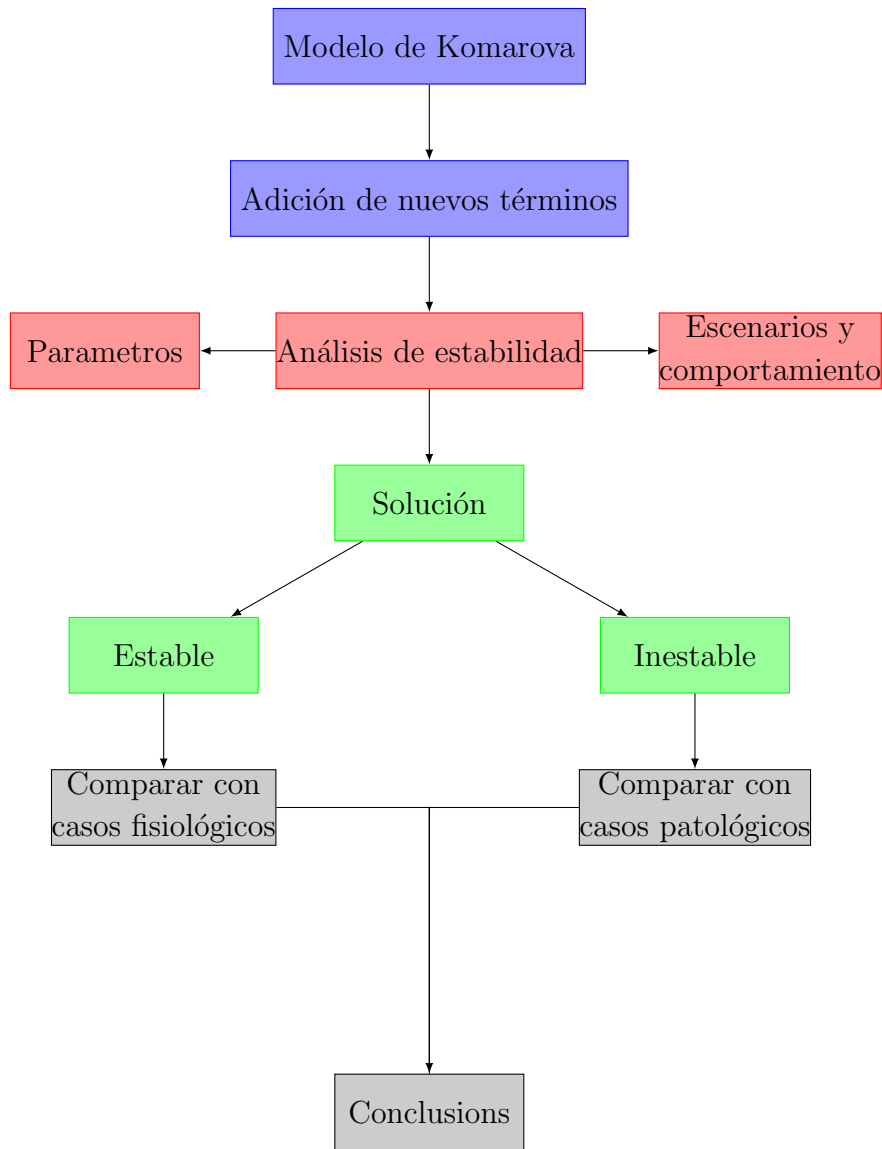


Figura 2-1: Procedimiento General Capítulo 1.

### 2.3. Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población

El modelo base de Komarova se modifica de tal forma que se incluye la ecuación que describe el crecimiento tumoral descrita [Ayati et al., 2010]. De esta forma, el conjunto de ecuaciones originales se describe de la siguiente forma (ecuaciones 2-2 y 2-3) [Ramtani et al., 2023a]:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \widehat{\alpha_1(w)} x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \widehat{\beta_1(w)} x_1 & (2-2a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \widehat{\alpha_2(w)} x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \widehat{\beta_2(w)} x_2 & (2-2b) \end{cases}$$

$$\frac{dw}{dt} = \mu w \log \left( \sigma \frac{L_w}{w} \right) \quad (2-3)$$

Los factores  $\widehat{\alpha}_i$  y  $\widehat{\beta}_i$  identifican la producción y remoción celular, respectivamente ( $i = 1$  osteoclastos,  $i = 2$  osteoblastos). Los factores autocrinos y paracrinos ( $g_{ij}$ ) no se modifican en este primer caso. La ecuación 2-3 describe la forma en que el tumor crece  $w$  [Ramtani et al., 2023a].  $\mu$  es la razón a la cual se proliferan las células tumorales en el tiempo,  $L_w$  es la capacidad portante del sistema y por último  $\sigma$  es una constante de crecimiento para escalar el sistema. El sistema tiene por valores iniciales a  $x_1(0) = x_{10}$  para osteoclastos,  $x_2(0) = x_{20}$  para osteoblastos y  $w(0) = w_0$  para las células tumorales. La ecuación para la cantidad de células de tejido óseo no se modifica [Ramtani et al., 2023a]. De esta forma, el tumor afecta directamente las dinámicas poblacionales modificando sus factores de producción y remoción. La ecuación 2-3 puede ser normalizada a través de la capacidad portante del sistema haciendo un cambio de variable de la siguiente forma [Ramtani et al., 2023a]:

$$\frac{d(w/L_w)}{dt} = \mu \left( \frac{w}{L_w} \right) \log \left( \sigma \frac{L_w}{w} \right) \quad (2-4)$$

En donde se define a  $D$  como la variable que va de 0 a 1 en valor definida por la relación entre el tamaño poblacional en un tiempo dado  $w$  y su valor máximo, que es la capacidad portante del sistema  $L_w$ , de esta forma la ecuación 2-4 se reescribe como (ecuación 2-5) [Ramtani et al., 2023a]:

$$\frac{dD}{dt} = \mu D \log \left( \frac{\sigma}{D} \right) \quad (2-5)$$

Para explorar diferentes escenarios que puedan describir las dinámicas patológicas en presencia de tumor para la remodelación ósea, las funciones para  $\widehat{\alpha_I(D)}$  y  $\widehat{\alpha_J(D)}$  se describen bajo las siguientes tres posibilidades en forma, descritas de forma general por la ecuación 2-6 [Ramtani et al., 2023a]:

$$\widehat{\gamma_i(w)} = \begin{cases} \gamma_i f(w) & \text{forma multiplicativa} \\ \frac{\gamma_i}{f(w)} & \text{forma inversamente multiplicativa} \\ \gamma_i & \text{forma original} \end{cases} \quad (2-6)$$

Debido a que se adopta la forma de crecimiento tumoral descrita por Ayati et al. [Ayati et al., 2010], que es una forma "logística", se tiene una función  $f(w)$  de la siguiente forma [Ramtani et al., 2023a]:

$$f(w) = k \left( \frac{L_w - w}{L_w} \right) = k(1 - D) \quad (2-7)$$

Entonces el conjunto de ecuaciones que gobiernan este modelo es el siguiente:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = \widehat{\alpha_1(D)} x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \widehat{\beta_1(D)} x_1 \end{array} \right. \quad (2-8a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_2}{dt} = \widehat{\alpha_2(D)} x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \widehat{\beta_2(D)} x_2 \end{array} \right. \quad (2-8b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dD}{dt} = D \log \left( \frac{\sigma}{D} \right) \end{array} \right. \quad (2-8c)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dz}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2 \end{array} \right. \quad (2-8d)$$

En donde cada una de las variables conserva el significado descrito anteriormente. Para realizar la exploración de escenarios, de acuerdo a lo descrito en la ecuación 2-6 se tiene la Tabla **2-1** [Ramtani et al., 2023a], en donde la combinación de la forma de función para  $\widehat{\alpha_I(D)}$  y  $\widehat{\alpha_J(D)}$  provee un comportamiento diferente:

**Tabla 2-1:** Escenarios a partir de parámetros de producción y remoción

Escenarios	$\widehat{\alpha_1(D)}$	$\widehat{\alpha_2(D)}$	$\widehat{\beta_1(D)}$	$\widehat{\beta_2(D)}$
0	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
1	$\frac{\alpha_1}{(1-D)}$	$\alpha_2(1-D)$	$\frac{\beta_1}{(1-D)}$	$\beta_2(1-D)$
2	$\alpha_1(1-D)$	$\frac{\alpha_2}{(1-D)}$	$\beta_1(1-D)$	$\frac{\beta_2}{(1-D)}$
3	$\frac{\alpha_1}{(1-D)}$	$\alpha_2(1-D)$	$\beta_1(1-D)$	$\frac{\beta_2}{(1-D)}$
4	$\alpha_1(1-D)$	$\frac{\alpha_2}{(1-D)}$	$\frac{\beta_1}{(1-D)}$	$\beta_2(1-D)$
5	$\frac{\alpha_1}{(1-D)}$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2$
6	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1(1-D)$	$\beta_2$
7	$\alpha_1$	$\frac{\alpha_2}{(1-D)}$	$\beta_1$	$\beta_2$
8	$\alpha_1$	$\alpha_2$	$\beta_1$	$\beta_2(1-D)$

En la Tabla **2-1** se describen 9 escenarios, donde el escenario 0 es el modelo base de Komarova [Komarova et al., 2003a] sin modificar. Cabe resaltar que la forma multiplicativa  $(*(1-D))$  para la ecuación 2-6 representa una disminución del parámetro y la forma inversa  $\left(\frac{*}{(1-D)}\right)$  implica un aumento en el parámetro, teniendo en cuenta que  $D = [0; 1]$ .

### 2.3.1. Análisis de estabilidad

Debido a la naturaleza de las ecuaciones de gobierno 2-8, que son ecuaciones de cambio a través del tiempo, el estado estable se presenta cuando el cambio es nulo llegando al siguiente conjunto de ecuaciones (2-9 [Ramtani et al., 2023a]):

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{x}_1 = \left( \frac{\widehat{\beta}_1(\sigma)}{\widehat{\alpha}_1(\sigma)} \right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left( \frac{\widehat{\beta}_2(\sigma)}{\widehat{\alpha}_2(\sigma)} \right)^{g_{21}/\gamma} \\ \bar{x}_2 = \left( \frac{\widehat{\beta}_1(\sigma)}{\widehat{\alpha}_1(\sigma)} \right)^{g_{12}/\gamma} \left( \frac{\widehat{\beta}_2(\sigma)}{\widehat{\alpha}_2(\sigma)} \right)^{(1-g_{11})/\gamma} \\ \bar{D} = \sigma \end{array} \right. \quad (2-9a)$$

$$\left. \begin{array}{l} \bar{x}_1 = \left( \frac{\widehat{\beta}_1(\sigma)}{\widehat{\alpha}_1(\sigma)} \right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left( \frac{\widehat{\beta}_2(\sigma)}{\widehat{\alpha}_2(\sigma)} \right)^{g_{21}/\gamma} \\ \bar{x}_2 = \left( \frac{\widehat{\beta}_1(\sigma)}{\widehat{\alpha}_1(\sigma)} \right)^{g_{12}/\gamma} \left( \frac{\widehat{\beta}_2(\sigma)}{\widehat{\alpha}_2(\sigma)} \right)^{(1-g_{11})/\gamma} \end{array} \right\} \quad (2-9b)$$

$$\left. \begin{array}{l} \bar{x}_1 = \left( \frac{\widehat{\beta}_1(\sigma)}{\widehat{\alpha}_1(\sigma)} \right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left( \frac{\widehat{\beta}_2(\sigma)}{\widehat{\alpha}_2(\sigma)} \right)^{g_{21}/\gamma} \\ \bar{x}_2 = \left( \frac{\widehat{\beta}_1(\sigma)}{\widehat{\alpha}_1(\sigma)} \right)^{g_{12}/\gamma} \left( \frac{\widehat{\beta}_2(\sigma)}{\widehat{\alpha}_2(\sigma)} \right)^{(1-g_{11})/\gamma} \\ \bar{D} = \sigma \end{array} \right\} \quad (2-9c)$$

En donde  $\bar{x}_1$ ,  $\bar{x}_2$  y  $\bar{D}$  representan los estados estable de las variables para osteoclastos, osteoblastos y masa tumoral respectivamente [Ramtani et al., 2023a]. La variable  $\gamma$ , está definida por  $\gamma = g_{12}g_{22} - (1 - g_{11})(1 - g_{22})$ , con  $\sigma = [0; 1]$ , los estados estables para cada uno de los escenarios se presentan en la Tabla **2-2**, pero se pueden escribir de forma general a través de las ecuaciones 2-10 [Ramtani et al., 2023a]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{x}_1 = h_1(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{g_{21}/\gamma} \\ \bar{x}_2 = h_2(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{g_{12}/\gamma} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{(1-g_{11})/\gamma} \\ \bar{D} = \sigma \end{array} \right. \quad (2-10a)$$

$$\left. \begin{array}{l} \bar{x}_1 = h_1(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{g_{21}/\gamma} \\ \bar{x}_2 = h_2(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{g_{12}/\gamma} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{(1-g_{11})/\gamma} \end{array} \right\} \quad (2-10b)$$

$$\left. \begin{array}{l} \bar{x}_1 = h_1(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{g_{21}/\gamma} \\ \bar{x}_2 = h_2(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{g_{12}/\gamma} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{(1-g_{11})/\gamma} \\ \bar{D} = \sigma \end{array} \right\} \quad (2-10c)$$

En la ecuación 2-10 el término  $h_i(\sigma)$  es el equivalente a cada uno de los escenarios y puede ser encontrado en la Tabla **2-2**. Este sistema se estudia a partir de la metodología Routh Hurwitz [Murray, 2002]. El jacobiano  $\mathbf{J}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{D})$ , asociado a las ecuaciones de gobierno (ecuaciones 2-8), se obtiene realizando las derivadas parciales de cada ecuación con la forma  $\mathbf{J}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{D}) = \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right|_{(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{D})}$ , de tal forma que cada uno de las expresiones para la matriz jacobina son [Ramtani et al., 2023a]:

**Tabla 2-2:** Estado estable para cada uno de los escenarios de Tabla 2-1

Escenarios	Estado Estable
0, 1, y 2	$\bar{x}_1 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{g_{21}/\gamma}$ $\bar{x}_2 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{g_{12}/\gamma} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{(1-g_{11})/\gamma}$ $\bar{D}=\sigma$
3	$\bar{x}_1 = (1 - \sigma)^{\frac{2(1-g_{22}-g_{21})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{(1-g_{22})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}}$ $\bar{x}_2 = (1 - \sigma)^{\frac{2(-1+g_{11}+g_{12})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{(1-g_{11})}{\gamma}}$ $\bar{D}=\sigma$
4	$\bar{x}_1 = (1 - \sigma)^{\frac{2(-1+g_{22}+g_{21})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{(1-g_{22})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}}$ $\bar{x}_2 = (1 - \sigma)^{\frac{2(1-g_{11}-g_{12})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{(1-g_{11})}{\gamma}}$ $\bar{D}=\sigma$
5 y 6	$\bar{x}_1 = (1 - \sigma)^{\frac{(1-g_{22})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{(1-g_{22})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}}$ $\bar{x}_2 = (1 - \sigma)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{(1-g_{11})}{\gamma}}$ $\bar{D}=\sigma$
7 y 8	$\bar{x}_1 = (1 - \sigma)^{\frac{g_{21}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{(1-g_{22})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}}$ $\bar{x}_2 = (1 - \sigma)^{\frac{(1-g_{11})}{\gamma}} \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{12}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{(1-g_{11})}{\gamma}}$ $\bar{D}=\sigma$



$$\begin{aligned}
J_{11} &= g_{11} \widehat{\alpha_1(\sigma)} h_1^{g_{11}-1}(\sigma) h_2^{g_{21}}(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right) - \widehat{\beta_1(\sigma)} \\
J_{12} &= g_{21} \widehat{\alpha_1(\sigma)} h_1^{g_{11}}(\sigma) h_2^{g_{21}-1}(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{g_{11}(1-g_{22})+g_{12}(g_{21}-1)}{\gamma}} \\
J_{13} &= \left. \frac{\partial \widehat{\alpha_1(D)}}{\partial D} \right]_{D=\sigma} h_1^{g_{11}}(\sigma) h_2^{g_{21}}(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{g_{11}(1-g_{22})+g_{12}g_{21}}{\gamma}} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}} \\
&\quad - \left. \frac{\partial \widehat{\beta_1(D)}}{\partial D} \right]_{D=\sigma} h_1(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{g_{21}/\gamma} \\
J_{21} &= g_{12} \widehat{\alpha_2(\sigma)} h_1^{g_{12}-1}(\sigma) h_1^{g_{22}}(\sigma) \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{g_{22}+g_{12}-1}{\gamma}} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{g_{22}(1-g_{11})+g_{21}(g_{12}-1)}{\gamma}} \\
J_{22} &= g_{22} \widehat{\alpha_2(\sigma)} h_1^{g_{12}}(\sigma) h_2^{(g_{22}-1)}(\sigma) \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right) - \widehat{\beta_2(\sigma)} \\
J_{31} &= 0 = J_{32} \\
J_{33} &= -\frac{\mu}{\ln 10}
\end{aligned} \tag{2-11}$$

Los tres invariantes de la matriz jacobiana (ecuación 2-11) pueden escribirse usando el determinante de la matriz menor ( $\mathbf{M}_{33}$ ) de la matriz jacobiana  $\mathbf{J}$ , y se define como  $p = \mathbf{M}_{33} = J_{11}J_{22} - J_{12}J_{21}$  y la traza de la submatriz representada por las dos primeras columnas y filas dada por  $q = J_{11} + J_{22}$ , con lo cual se obtiene la ecuación característica (ecuación 2-12)[Ramtani et al., 2023a]:

$$\lambda^3 - \lambda^2(p + J_{33}) + (J_{33}p + q)\lambda - J_{33}q = 0 \tag{2-12}$$

De lo cual se obtienen los tres invariante:

$$\begin{aligned}
a_1 &= -(p + J_{33}) \\
a_2 &= J_{33}p + q \\
a_3 &= -J_{33}q
\end{aligned} \tag{2-13}$$

A partir de las condiciones de Routh-Hurwitz [Murray, 2002] los valores propios del sistema pertenecen al lado izquierdo del semi-plano de número complejos con parte real negativa para garantizar un comportamiento estable del sistema. Esto permite buscar los valores de los parámetros en las ecuaciones 2-8. Las condiciones para los invariantes deben ser las descritas en la ecuación 2-16 [Ramtani et al., 2023a]:

$$a_1 > 0; \quad a_3 > 0; \quad a_1 a_2 - a_3 > 0 \quad (2-14)$$

Además del estudio de estabilidad para encontrar el valor de los parámetros a utilizar en las ecuaciones 2-8, se usan parámetros fisiológicos de la literatura [Ryser et al., 2010], los parámetros usados se muestran en la Tabla **2-3** [Ramtani et al., 2023a].

Los escenarios que presentan estabilidad son mostrados en la Tabla **2-4**.

## 2.4. Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término

Para este modelo se desarrolla una metodología similar a la propuesta en la sección anterior [Ramtani et al., 2023a] por lo tanto también en el modelo de Komarova [Komarova et al., 2003a]. En este caso se añade un término de daño, representado las afectaciones del tumor, en donde tiene implicaciones paracrinas en las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos ( $g_{31}y g_{32}$ , respectivamente), representado en las ecuaciones 2-15 [Ramtani et al., 2023a]:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} D^{g_{31}} - \beta_1 x_1 & (2-15a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} D^{g_{32}} - \beta_2 x_2 & (2-15b) \\ \frac{dD}{dt} = D \log \left( \frac{\sigma}{D} \right) & (2-15c) \end{cases}$$

Con cada uno de los elementos de las ecuaciones de gobierno 2-15 conservando el mismo significado que en el modelo anterior 2-8.

### 2.4.1. Análisis de Estabilidad

El análisis de estabilidad se realiza con el procedimiento anteriormente planteado, teniendo los estados estables para las poblaciones de la siguiente forma (ecuación 2-16) [Ramtani et al., 2023a]:

$$\begin{cases} \bar{x}_1 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{g_{21}/\gamma} \sigma^{\frac{g_{31}-g_{31}g_{22}-g_{21}g_{32}}{\gamma}} & (2-16a) \\ \bar{x}_2 = \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{g_{12}/\gamma} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{(1-g_{11})/\gamma} \sigma^{\frac{g_{32}g_{11}-g_{31}g_{12}-g_{32}}{\gamma}} & (2-16b) \\ \bar{D}=\sigma & (2-16c) \end{cases}$$

Y al igual que en el primer modelo se pueden escribir de forma general (ecuación 2-17) [Ramtani et al., 2023a]:

$$\begin{cases} \bar{x}_1 = m_1(\sigma) \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{(1-g_{22})/\gamma} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{g_{21}/\gamma} & (2-17a) \\ \bar{x}_2 = m_2(\sigma) \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{g_{12}/\gamma} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{(1-g_{11})/\gamma} & (2-17b) \\ \bar{D}=\sigma & (2-17c) \end{cases}$$

Y de igual forma el Jacobiano ( $\mathbf{J}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{D})$ ), hallado a partir de las derivadas parciales ( $\mathbf{J}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{D}) = \left. \frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right|_{(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \bar{D})}$ ) de las ecuaciones 2-17a y 2-17b y mostrado en la ecuación 2-18 [Ramtani et al., 2023a]:

$$\begin{aligned}
 J_{11} &= g_{11}\alpha_1 m_1^{g_{11}-1}(\sigma) m_2^{g_{21}}(\sigma) \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right) \sigma^{g_{31}} - \beta_1 \\
 J_{12} &= g_{21}\alpha_1 m_1^{g_{11}}(\sigma) m_2^{g_{21}-1}(\sigma) \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{11}(1-g_{22})+g_{12}(g_{21}-1)}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{11}+g_{21}-1}{\gamma}} \sigma^{g_{31}} \\
 J_{13} &= \alpha_1 g_{31} m_1^{g_{11}}(\sigma) m_2^{g_{21}}(\sigma) \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{11}(1-g_{22})+g_{12}g_{21}}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{21}}{\gamma}} \sigma^{g_{31}-1} \\
 J_{21} &= \widehat{g_{12}\alpha_2}(\sigma) h_1^{g_{12}-1}(\sigma) h_1^{g_{22}}(\sigma) \left(\frac{\beta_1}{\alpha_1}\right)^{\frac{g_{22}+g_{12}-1}{\gamma}} \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right)^{\frac{g_{22}(1-g_{11})+g_{21}(g_{12}-1)}{\gamma}} \quad (2-18) \\
 J_{22} &= g_{22}\alpha_2 m_1^{g_{12}}(\sigma) m_2^{(g_{22}-1)}(\sigma) \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right) \sigma^{g_{32}} - \beta_2 \\
 J_{23} &= g_{22}\alpha_2 m_1^{g_{12}}(\sigma) m_2^{(g_{22}-1)}(\sigma) \left(\frac{\beta_2}{\alpha_2}\right) \sigma^{g_{32}} - \beta_2 \\
 J_{31} &= 0 = J_{32} \\
 J_{33} &= -\frac{\mu}{\ln 10}
 \end{aligned}$$

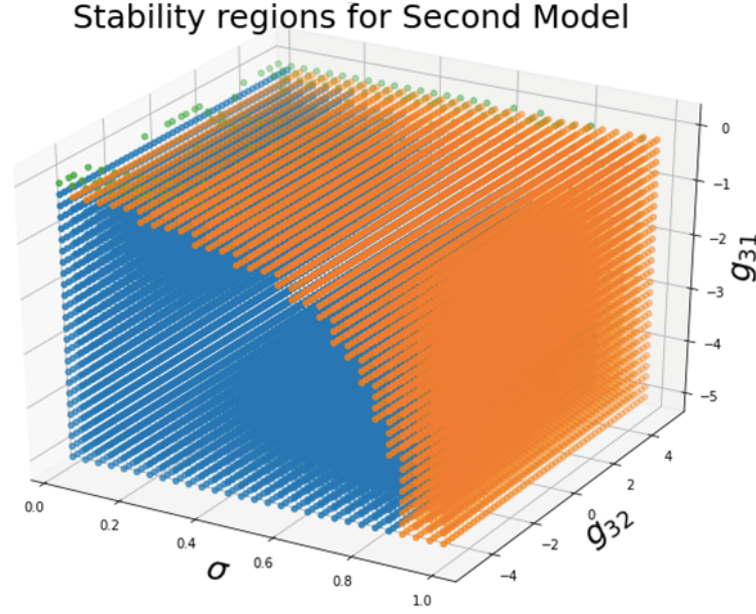
De igual forma, a partir de las ecuaciones 2-12 a 2-14 y los casos de la Tabla **2-1** se obtienen los valores de  $g_{31}$  y  $g_{32}$  a partir de la zona de estabilidad del modelo 1 como se muestra en la Figura **2-2**<sup>1</sup> [Ramtani et al., 2023a]:

## 2.5. Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracrinos y autocrinos

El modelo presentado en esta sección están basado en el modelo presentado por Ayati et al. [Ayati et al., 2010]. Siguiendo el planteamiento, la función logística para el crecimiento de tumor planteada con anterioridad se tiene el siguiente grupo de ecuaciones gobierno 2-19 [Ramtani et al., 2023a]:

---

<sup>1</sup>Azul: parte imaginaria nula con parte real negativa. Naranja: una raíz negativa real y dos complejas con parte real negativa; verde: una raíz real negativa y dos raíces completamente imaginarias. [Ramtani et al., 2023a]



**Figura 2-2:** Regiones de estabilidad para el segundo modelo [Ramtani et al., 2023a].

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 x_1^{\widetilde{g}_{11}} x_2^{\widetilde{g}_{21}} - \beta_1 x_1 & (2-19a) \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1^{\widetilde{g}_{12}} x_2^{\widetilde{g}_{22}} - \beta_2 x_2 & (2-19b) \\ \frac{dD}{dt} = D \log \left( \frac{\sigma}{D} \right) & (2-19c) \end{cases}$$

En donde se tiene que los factores paracrinos y autocrinos está definidos por  $\widetilde{g}_{11}(D) = g_{11} \left( 1 + r_{11} \frac{D}{\sigma} \right)$ ,  $\widetilde{g}_{21}(D) = g_{21} \left( 1 + r_{21} \frac{D}{\sigma} \right)$ ,  $\widetilde{g}_{12}(D) = g_{12} / \left( 1 + r_{12} \frac{D}{\sigma} \right)$ ,  $\widetilde{g}_{22}(D) = g_{22} - r_{22} \frac{D}{\sigma}$ . En la ecuación 2-18, los parámetros  $r_{ij}$  son constantes que acoplan el timor con las interacciones de osteoclastos y osteoblastos. Es estudio de estabilidad para este modelo se presenta en [Ayati et al., 2010].

### 2.5.1. Análisis de estabilidad

Al igual que en los casos anteriores, se realiza este análisis para hallar los estados estables  $\bar{x}_1$ ,  $\bar{x}_2$  y  $\bar{D}$ , al igualar las ecuaciones de gobierno (2-18) a cero, cuando no hay cambio, obteniendo el conjunto de ecuaciones 2-20 [Ramtani et al., 2023a]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{x}_1 = \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{1-g_{22}+r_{22}}{\Lambda}} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{g_{21}(1+r_{21})}{\Lambda}} \end{array} \right. \quad (2-20a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{x}_2 = \left( \frac{\beta_1}{\alpha_1} \right)^{\frac{g_{12}}{\Lambda(1+r_{12})}} \left( \frac{\beta_2}{\alpha_2} \right)^{\frac{1-g_{11}(1+r_{11})}{\Lambda}} \end{array} \right. \quad (2-20b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \bar{D}=\sigma \end{array} \right. \quad (2-20c)$$

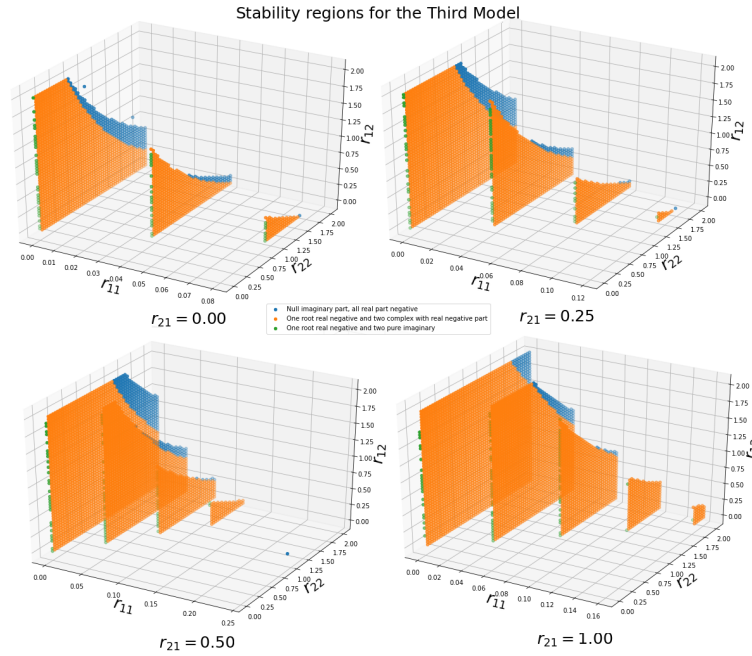
Donde  $\Lambda = (g_{12} / (1+r_{12}))(g_{21}(1+r_{21})) - (1-g_{11}(1+r_{11}))(1-g_{22}+r_{22})$  2-20. Y se obtiene de la misma forma las expresiones para la matriz jacobiana 2-20[Ayati et al., 2010]:

$$\begin{aligned} J_{11} &= \widetilde{g}_{11}(\sigma) \alpha_1 \bar{x}_1^{\widetilde{g}_{11}(\sigma)-1} \bar{x}_2^{\widetilde{g}_{21}(\sigma)} - \beta_1 \\ J_{12} &= \widetilde{g}_{21}(\sigma) \alpha_1 \bar{x}_1^{\widetilde{g}_{11}(\sigma)} \bar{x}_2^{\widetilde{g}_{21}(\sigma)-1} \\ J_{13} &= \alpha_1 \bar{x}_1^{\widetilde{g}_{11}(\sigma)} \bar{x}_2^{\widetilde{g}_{21}(\sigma)} \left( \ln(\bar{x}_1) \frac{\partial \widetilde{g}_{11}(D)}{\partial D} \Big|_{D=\sigma} + \ln(\bar{x}_2) \frac{\partial \widetilde{g}_{21}(D)}{\partial D} \Big|_{D=\sigma} \right) \\ J_{21} &= \widetilde{g}_{12}(\sigma) \alpha_2 \bar{x}_1^{\widetilde{g}_{12}(\sigma)-1} \bar{x}_2^{\widetilde{g}_{22}(\sigma)} \\ J_{22} &= \widetilde{g}_{22}(\sigma) \alpha_2 \bar{x}_1^{\widetilde{g}_{12}(\sigma)} \bar{x}_2^{\widetilde{g}_{22}(\sigma)-1} - \beta_2 \\ J_{23} &= \alpha_2 \bar{x}_1^{\widetilde{g}_{12}(\sigma)} \bar{x}_2^{\widetilde{g}_{22}(\sigma)} \left( \ln(\bar{x}_1) \frac{\partial \widetilde{g}_{12}(D)}{\partial D} \Big|_{D=\sigma} + \ln(\bar{x}_2) \frac{\partial \widetilde{g}_{22}(D)}{\partial D} \Big|_{D=\sigma} \right) \\ J_{31} &= 0 = J_{32} \\ J_{33} &= -\frac{\mu}{\ln 10} \end{aligned} \quad (2-21)$$

En este caso se usan las ecuaciones de gobierno y los valores dados en la Tabla **2-3**, para obtener los valores de las constantes de acople  $r_{12}$ ,  $r_{31}$  y  $r_{22}$ . En este caso, no se puede presentar en una sola figura porque se necesitaría de una hipersuperficie, algunos de los valores se presentan en la Figura **2-3** [Ramtani et al., 2023a].

## 2.6. Discusión y Resultados

Para la solución de las ecuaciones de cada uno de los modelos, se utilizó el método de Runge-Kutta de cuarto orden, implementado en la plataforma



**Figura 2-3:** Superficies de estabilidad para los parámetros  $r_{11}$ ,  $r_{12}$ ,  $r_{31}$  y  $r_{22}$  del tercer modelo [Ramtani et al., 2023a].

Google Colab-Team, versión 1.0.1, utilizando el lenguaje de programación Python [Perron and Furnon, ]. Posteriormente, se realizó un análisis comparativo de los dos primeros modelos con el modelo propuesto por Ayati [Ayati et al., 2010].

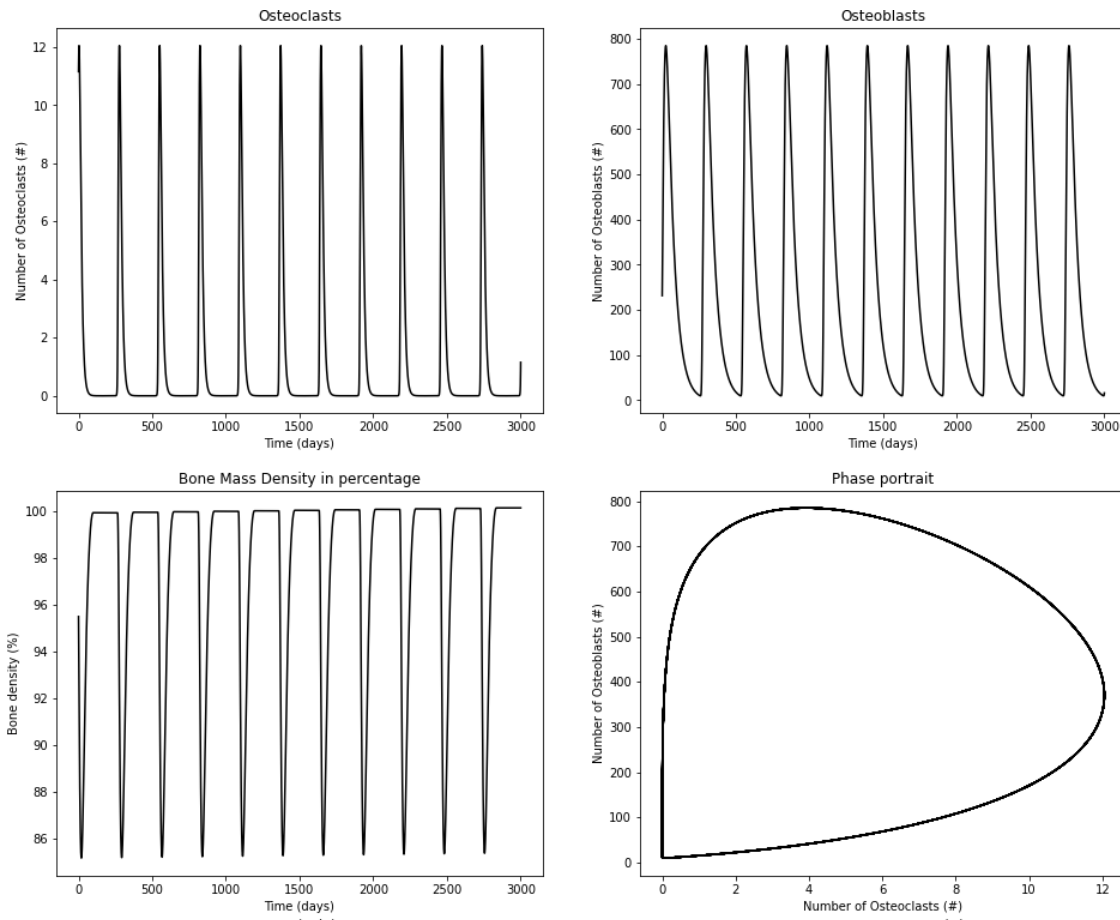
El primer modelo consistió en la inclusión de un término de daño como parámetro modificador de las constantes de proliferación y remoción poblacional. Esta modificación implicó un cambio significativo con respecto al modelo original de Komarova, ya que los parámetros dejaron de ser constantes para convertirse en funciones del tamaño de la masa tumoral. Esto llevó a un crecimiento o disminución de las poblaciones de acuerdo al tamaño del tumor, lo que a su vez se asoció con una lesión osteoblástica u osteolítica, respectivamente. El rápido crecimiento de la población de osteoclastos generó un desequilibrio en la actividad de remoción ósea en el ciclo de remodelación, fenómeno presente en patologías como la metástasis o el mieloma múltiple [Ramtani et al., 2023a, Brigle and Rogers, 2017]. Del mismo modo, un crecimiento excesivo de la población de osteoblastos resultó en una lesión osteoblástica, como ocurre en el osteoblastoma [Bokhari et al., 2012].

El segundo modelo implicó una modificación en la ecuación diferencial, agregando el nuevo término de daño, lo que hizo que las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos dependieran directamente del tamaño de la masa tumoral, además de incluir un efecto paracrino.

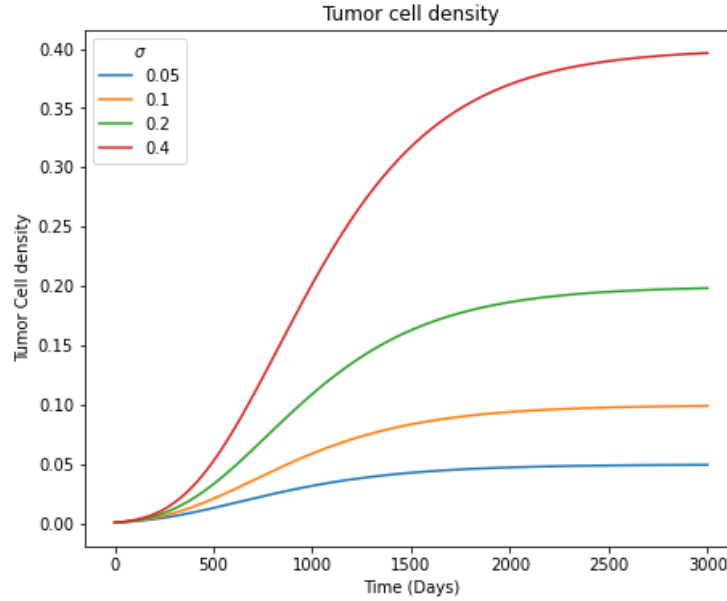
El modelo original de Komarova, representado en el escenario 0, se muestra en la Figura **2-4** [Ramtani et al., 2023a], con los parámetros detallados en la Tabla **2-3**. Esta figura muestra el comportamiento fisiológico del proceso de remodelamiento óseo, donde se puede observar el comportamiento cíclico de las poblaciones de osteoclastos, osteoblastos y de la masa ósea. También se presenta el retrato de fase entre los osteoclastos y osteoblastos, mostrando un equilibrio en el comportamiento de ambas poblaciones, lo que permite el proceso de resorción y formación ósea. Ambas poblaciones tienen el mismo período de oscilación, con un máximo de 800 células para los osteoblastos y 12 células para los osteoclastos. El caso estable no trivial para el ciclo ocurre cuando las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos son de 1.1586 y 231.7238, respectivamente. Además, los valores propios tienen parte real nula. Para todas las simulaciones se utilizaron las condiciones iniciales de 1.1586+10.0000 y 231.7238 para los osteoclastos y los osteoblastos, respectivamente. Un análisis detallado de estabilidad del modelo de Komarova se encuentra en [Komarova et al., 2003a][Ramtani et al., 2023a].

Para analizar el efecto de  $\sigma$  en la ecuaciones se muestra en la Figura **2-5**. En esta figura se puede observar como sigma determina la capacidad portante del sistema para que esté estable. Ayati et al. [Ayati et al., 2010] usaron un procedimiento similar para este propósito. En este estudio se muestran algunos posibles resultados para los escenarios resultado que se pueden tener, sin embargo no hay una infinidad de resultados que se pueden obtener para las diferentes variaciones y combinaciones entre los parámetros [Ramtani et al., 2023a].





**Figura 2-4:** Resultados del modelo original de Komarova con los parámetros de la Tabla 2-3 [Ramtani et al., 2023a].



**Figura 2-5:** Resultados de la evolución de masa tumoral para diferentes valores de  $\sigma$  [Ramtani et al., 2023a]

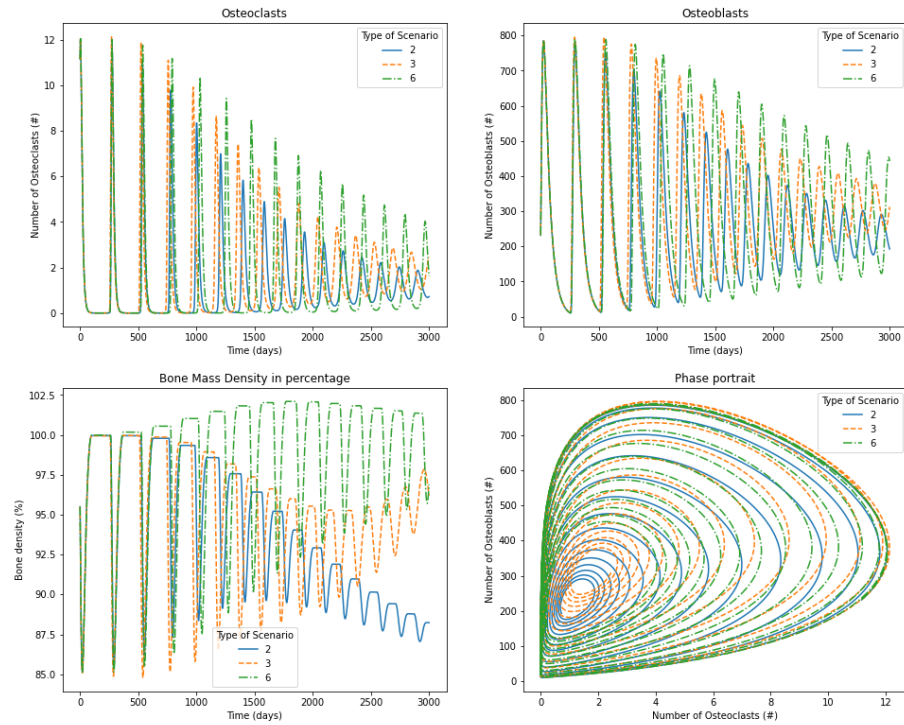
### 2.6.1. Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población

El presente modelo aborda la modificación de los términos  $\alpha$  (tasa de proliferación) y  $\beta$  (tasa de eliminación), que pasan de tener valores constantes a una nueva formulación que depende del crecimiento del tumor, representada por la variable  $D$ . Las funciones  $\alpha(D)$  y  $\beta(D)$  pueden aumentar si se obtienen al multiplicar los valores constantes previos por  $\frac{1}{1-D}$ , o disminuir si se multiplican por el factor  $1 - D$ . El valor de  $D$  se encuentra en el rango de 0 a 1, lo que permite combinar los valores constantes en los diferentes escenarios, dependiendo del valor de  $D$ . En este caso, no es necesario incluir parámetros autocrinos o paracrinos adicionales, ya que estos factores ya fueron contemplados en los modelos dos y tres.

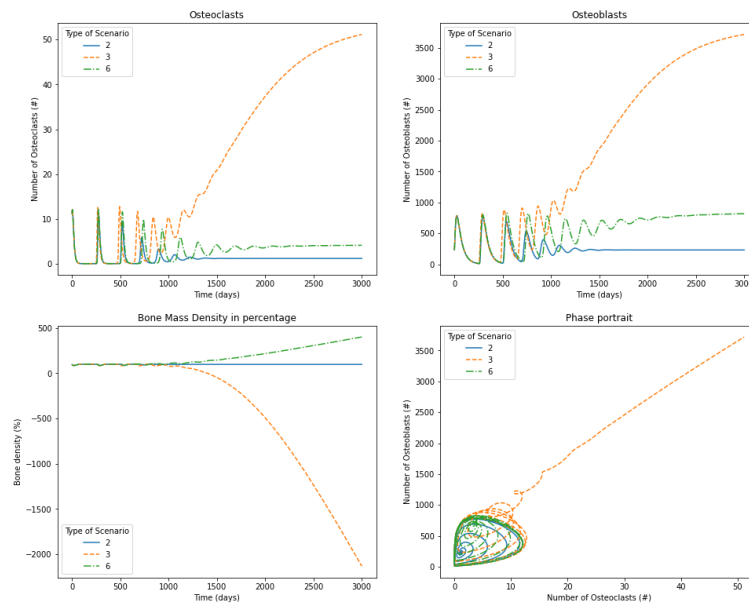
En cuanto a los resultados presentados en la tabla **2-4**, el análisis de estabilidad mostró que el tumor tiene diversos efectos según las funciones  $\alpha(D)$  y  $\beta(D)$ . Los escenarios 2, 3 y 6 exhibieron oscilaciones amortiguadas de osteoblastos y osteoclastos que convergieron hacia estados estables no triviales. El escenario 2 considera los términos  $\alpha_1(1 - D)$  y  $\beta_1(1 - D)$  para la

producción y eliminación de osteoclastos, respectivamente. La producción y eliminación disminuyen debido al crecimiento del tumor con el tiempo, lo que a su vez resulta en un aumento de los valores de producción y eliminación de osteoblastos. Estos resultados coinciden con aquellos encontrados en tumores que se instalan en el hueso y generan una rápida eliminación de células dañadas (mediante los osteoclastos) y una producción excesiva de nuevos osteoblastos. El resultado neto es una disminución en la masa ósea, comportamiento que se puede observar en algunas enfermedades óseas, como la osteoartritis, donde el exceso de osteoblastos puede llevar a la apoptosis de condrocitos [Song et al., 2021]. De manera similar, algunos tumores, como el mieloma múltiple, pueden reducir la masa ósea debido a una disminución en la formación de células óseas [Joshua et al., 2019]. Los resultados también mostraron una disminución en el período de remodelación ósea para los osteoclastos y osteoblastos, lo cual es consistente con los resultados de Ayati et al. [Ayati et al., 2010]. Sin embargo, la solución convergió hacia el estado estable no trivial, independientemente de  $\sigma$ , como se observó en la Tabla **2-2**, con valores de 1.1586 y 231.7238 para los osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. Esta convergencia se relaciona con los autovalores reales negativos encontrados en el análisis de estabilidad, que promueven oscilaciones convergentes amortiguadas en comparación con el modelo original de Komarova, el cual oscila regularmente en un ciclo límite. Aunque el estado estable no depende de  $\sigma$ , es posible observar su efecto cuando se utiliza  $\sigma = 0,05$  (figura **2-6**), en comparación con  $\sigma = 0,4$  (figura **2-7**), donde la convergencia se alcanza más rápidamente. Por lo tanto, la masa ósea disminuyó sustancialmente hasta en un 87 % mediante los valores  $k_1$  y  $k_2$  utilizados en la ecuación 2-8 y obtenidos de la tabla **2-3** [Ramtani et al., 2023a].

En el Escenario 3, se modifican los términos  $\frac{\alpha_1}{1-D}$  y  $\beta_1(1-D)$  para la producción y eliminación de osteoclastos, respectivamente. Esta modificación aumenta la producción y disminuye la eliminación debido al crecimiento del tumor. Por otro lado, los términos  $\alpha_2(1-D)$  y  $\frac{\beta_2}{1-D}$  producen valores decrecientes en la producción de osteoblastos y un aumento en su eliminación. Aunque los autovalores resultantes son negativos con una parte imaginaria,



**Figura 2-6:** Resultados para poblaciones de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso y retrato de fase entre osteoclastos y osteoblastos para los escenarios 2, 3, y 6 con  $\sigma = 0,05$ [Ramtani et al., 2023a].

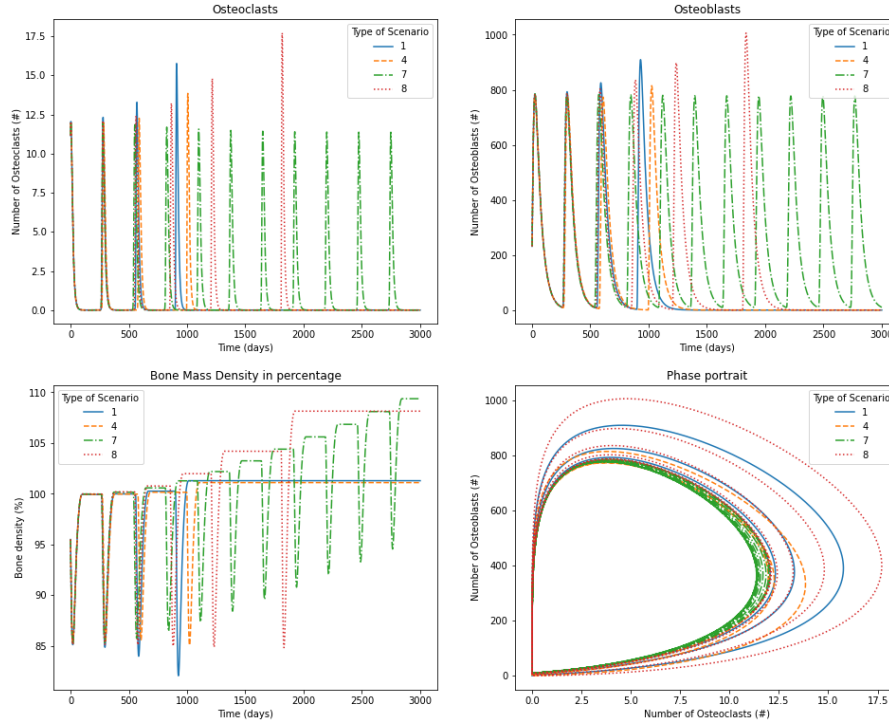


**Figura 2-7:** Resultados para poblaciones de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso y retrato de fase entre osteoclastos y osteoblastos para los escenarios 2, 3, y 6 con  $\sigma = 0,04$ [Ramtani et al., 2023a].

los retratos de fase en las figuras **2-6** y **2-7** muestran una ubicación poco realista para la pareja osteoclasto-osteoblasto. Además, la evolución temporal de los gráficos de osteoclastos y osteoblastos indica una tendencia a la convergencia con el tiempo. En la figura **2-6**, se observa una disminución temporal de la masa ósea seguida de un ligero crecimiento. La solución para osteoclastos y osteoblastos converge a un estado estable no trivial, con valores de 1,7022 y 307,2492, respectivamente, cuando  $\sigma = 0,05$  [Ramtani et al., 2023a]. En contraste, para  $\sigma = 0,4$  (figura **2-7**), la convergencia se logra más rápidamente, alcanzando valores de 53,4325 y 3847,1469 para osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. Estos valores carecen de sentido dentro del contexto biológico evaluado, ya que después de 1000 días, la masa ósea comienza a mostrar valores negativos. Es decir, este escenario muestra cómo  $\sigma$  afecta el proceso de remodelación ósea; a medida que  $\sigma$  aumenta, la falla en el intercambio de masa ósea se produce de manera más acelerada. Este resultado es coherente con los tratamientos de metástasis, en los cuales se promueve el ciclo de remodelación ósea y la adición de masa ósea mediante el uso de bisfosfonatos para evitar la morbilidad del paciente [Sindhi and Erdek, 2019, Ramtani et al., 2023a].

En el Escenario 6, se utiliza el modelo original de Komarova con un cambio en el parámetro  $\beta_1(1 - D)$ , que reduce la eliminación de osteoclastos en el sistema. Las figuras **2-6** y **2-7** muestran cómo los osteoclastos y osteoblastos convergen a valores que dependen de  $\sigma$ , y en ambos casos, la adición de masa ósea aumenta con el tiempo. La figura **2-6** muestra que para  $\sigma = 0,05$ , los osteoclastos y osteoblastos alcanzan un estado estable con valores de 1,3171 y 263,4278, respectivamente. En comparación, la figura **2-7** muestra que para  $\sigma = 0,40$ , los valores para estas células son 4,1549 y 830,9837, respectivamente. El aumento de la masa ósea representa un proceso de remodelación desequilibrado que favorece el funcionamiento de los osteoblastos, situación similar a la metaplasia [Amat Villegas et al., 2009] o los carcinomas [Koyama et al., 2021][Ramtani et al., 2023a].

En la figura **2-8**, se presentan los Escenarios 1, 4, 7 y 8 para  $\sigma = 0,05$ . Estos escenarios muestran un autovalor real negativo puro y dos autovalores con



**Figura 2-8:** Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para los escenarios 1, 4, 7 y 8 con  $\sigma = 0,05$  [Ramtani et al., 2023a].

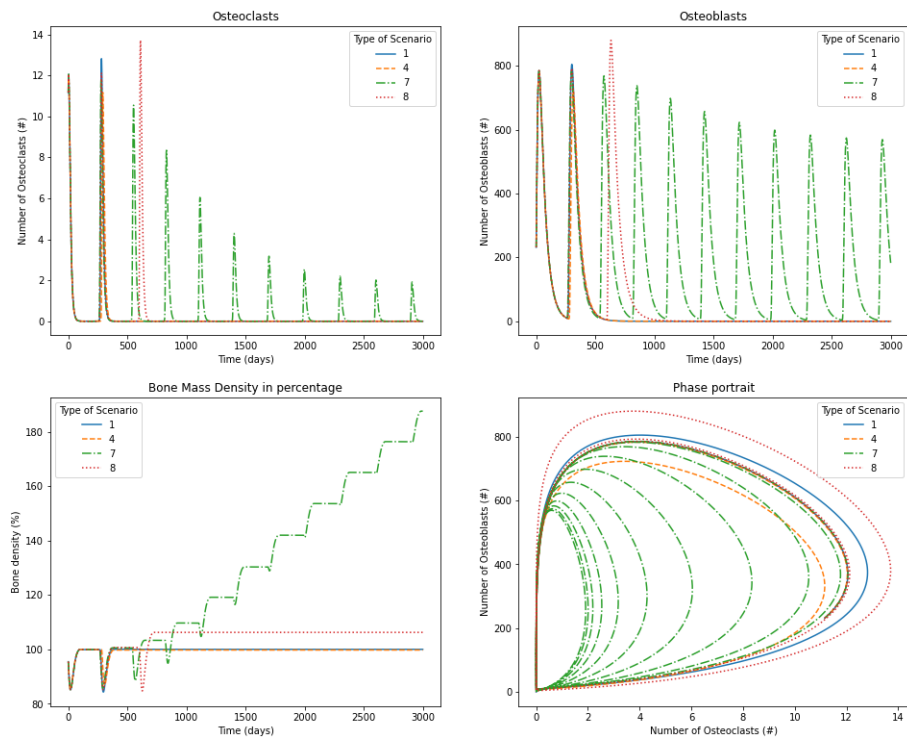
parte real positiva, excepto el Escenario 7, que presenta un ciclo límite debido a dos autovalores imaginarios puros. En el Escenario 1, representado por la línea azul continua, el estado estable no trivial (que no depende del valor de  $\sigma$ ) se obtiene con valores de 1,1586 y 231,7238 para osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. La respuesta oscila, incrementando el número de células BMU; luego, la oscilación se pierde y el sistema converge a un valor de cero para osteoclastos y osteoblastos. La densidad de masa ósea alcanza un valor del 102% y no muestra oscilaciones con el tiempo. Este comportamiento se puede relacionar con ciertas enfermedades que no están asociadas a tumores o casos de cáncer. Por ejemplo, la enfermedad de Legg-Calve-Perthes es común en niños [Bowen et al., 1984]. Esta enfermedad se caracteriza por la reducción del flujo sanguíneo en el hueso, lo que produce una falta de células precursoras del hueso; mientras tanto, el tejido se mantiene sin renovación. Debido a que el hueso está sometido constantemente a cargas mecánicas, se acumulan fracturas que provocan un colapso mecánico [Ramtani et al., 2023a].

La figura **2-8** muestra que, al igual que en el Escenario 1, los Escenarios 4 y 8 también experimentan una pérdida de oscilación con el tiempo. Sin embargo, la diferencia es que estos escenarios oscilan un ciclo adicional y el período del ciclo aumenta con el tiempo. El estado estable no trivial (que sí depende del valor de  $\sigma$ , según la tabla **2-4**) se alcanza con valores de 0,7886 y 174,7634 (Escenario 4) y 1,0866 y 228,7713 para osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. El número final de células BMU es nulo en ambos casos [Ramtani et al., 2023a].

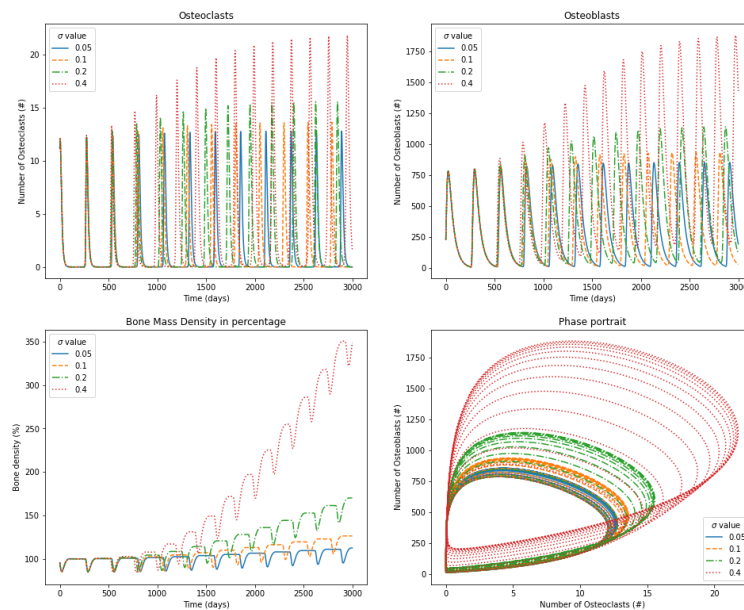
En el Escenario 7, se presenta un ciclo límite con un estado estable no trivial de  $x_1 = 1,0866$  y  $x_2 = 228,7713$  (dependiendo de  $\sigma$ ). Se observa un ciclo límite similar al modelo original de Komarova, pero con valores estables reducidos en comparación con el modelo fisiológico. En consecuencia, el valor máximo de osteoclastos se reduce, lo que provoca un proceso desequilibrado que favorece la construcción de masa ósea. Este caso podría representar el proceso de crecimiento óseo y la reparación de fracturas después de la etapa endocondral [Gerber and Ferrara, 2000] [Ramtani et al., 2023a].

La figura **2-9** presenta los escenarios 1, 4, 7 y 8 para  $\sigma = 0,80$ . Al aumentar  $\sigma$  de 0,05 a 0,80, se observa en los Escenarios 1, 4 y 8 una disminución en el número de ciclos para las células BMU. Por otro lado, el escenario 7 muestra una oscilación amortiguada debido a un autovalor negativo, mientras que los otros dos autovalores tienen partes imaginarias puras. Este sistema desequilibrado de osteoclastos y osteoblastos conduce a un aumento descontrolado en la masa ósea [Ramtani et al., 2023a].

La figura **2-10** ilustra el escenario 5, el cual presenta un autovalor negativo puro y dos autovalores imaginarios puros para valores de  $\sigma$  igual a 0,05 y 0,10. En estos casos, los resultados demuestran la existencia de un ciclo límite con las parejas (osteoclasto, osteoblasto) correspondientes a los estados estables no triviales, cuyos valores son (1,3171, 263,4278) y (1,5078, 301,5535) para  $\sigma = 0,05$  y  $\sigma = 0,10$ , respectivamente. Sin embargo, debido al parámetro original de Komarova para la evolución de la masa ósea, en ambos casos la masa ósea aumenta debido al exceso de osteoblastos. Para valores de  $\sigma$  iguales a 0,20 y 0,40, los autovalores positivos provocan una oscilación en



**Figura 2-9:** Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para escenarios 1, 4, 7 y 8 con  $\sigma = 0,80$ . [Ramtani et al., 2023a]



**Figura 2-10:** Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para escenario 5 con  $\sigma = 0,05$ ,  $\sigma = 0,10$ ,  $\sigma = 0,20$ , y  $\sigma = 0,40$ . [Ramtani et al., 2023a]



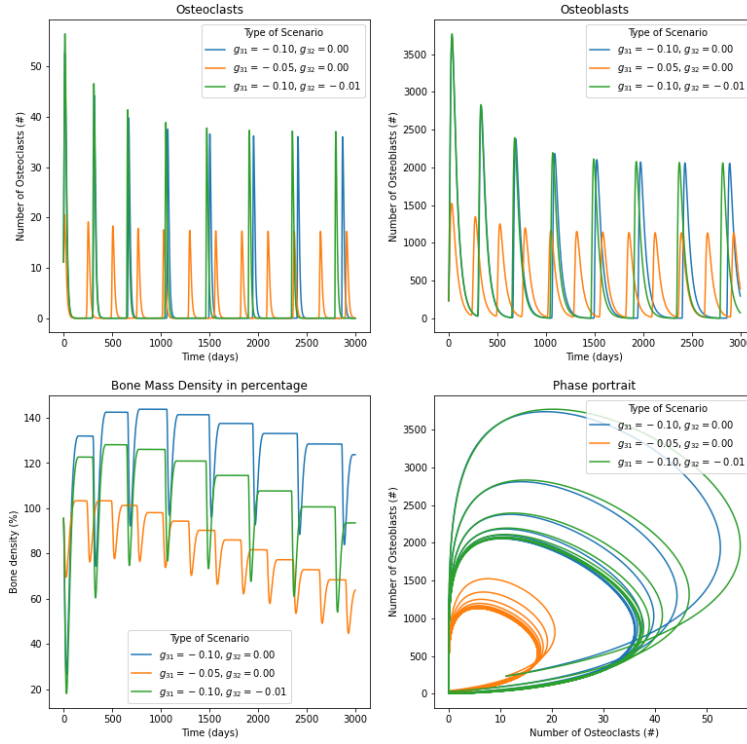
el crecimiento de osteoblastos y osteoclastos con el tiempo, lo que resulta en un comportamiento inestable que puede ser observado en carcinomas [Zanoletti et al., 2015] [Ramtani et al., 2023a].

### 2.6.2. Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término

El segundo modelo presentado considera la densidad unitaria de las células tumorales e incorpora dos nuevos parámetros paracrinos, representados como  $g_{31}$  y  $g_{32}$ , los cuales tienen en cuenta cómo el tumor afecta la evolución de los osteoclastos y osteoblastos. Las ecuaciones (2-15) muestran una estructura similar al modelo de Komarova. La solución de estas ecuaciones requiere que  $g_{31}$  y  $g_{32}$  puedan tomar una cantidad infinita de valores, pero mediante el análisis de estabilidad, se seleccionan algunos valores que resultan en soluciones estables. En la figura **2-11** [Ramtani et al., 2023a], se presentan los resultados para diferentes combinaciones de factores paracrinos con un valor de  $\sigma = 0,05$ .

En el escenario con  $g_{31} = -0,10$  y  $g_{32} = 0,00$ , se observa una solución estable según las condiciones de Routh-Hurwitz. Esta solución muestra una oscilación amortiguada debido a un autovalor real negativo puro y dos autovalores con parte real negativa, con estados estables dados por  $(0,5479, 490,0362)$  para osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. La masa ósea aumenta en los primeros ciclos debido al valor inicial alto de osteoblastos, pero con el tiempo disminuye debido a la reducción de células óseas. Esto puede compararse con los modelos anteriores, donde se observó una disminución en la actividad de remodelación ósea y una reducción en la masa ósea. Además, el primer modelo muestra su versatilidad al no requerir parámetros adicionales. Por tanto, el resultado se asemeja a la estructura que se presenta en el mieloma múltiple [Hájek. R and Adam, 2011] [Ramtani et al., 2023a].

Existen infinitas combinaciones posibles utilizando la tabla **2-3** [Ramtani et al., 2023a]. Al utilizar  $g_{31} = -0,05$  y  $g_{32} = 0,00$ , se obtiene una solución con oscilaciones amortiguadas y estados estables dados por  $(0,7967, 336,9763)$ . En este caso, se observa un aumento en los osteoclastos, una disminución en los osteoblastos y una mayor frecuencia en los ciclos



**Figura 2-11:** Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para el segundo modelo con  $\sigma = 0,05$ .

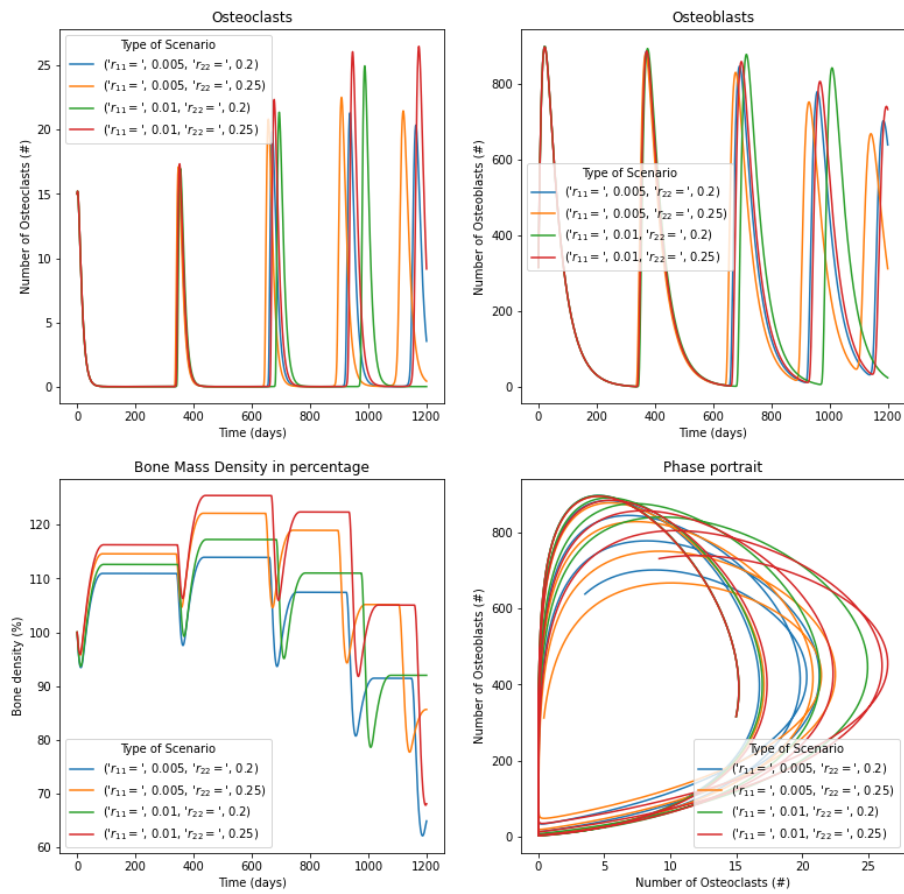
de remodelación ósea en comparación con el ejemplo anterior. Por último, al utilizar los parámetros  $g_{31} = -0,10$  y  $g_{32} = -0,01$ , se puede determinar cómo  $g_{32}$  tiene un efecto que tiende a disminuir el número de osteoblastos [Ramtani et al., 2023a].

### 2.6.3. Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracrinos y autocrinos

Ayati et al. [Ayati et al., 2010] propusieron incorporar nuevos parámetros que afectan los valores paracrinos y autocrinos. Este modelo fue desarrollado teniendo en cuenta la presencia de mieloma en el hueso. El nuevo enfoque considera el factor  $r_{ij}$  como un modificador de  $g_{ij}$  en función de la densidad de células tumorales, es decir,  $\widetilde{g}_{ij} = \widetilde{g}_{ij}(g_{ij}, r_{ij}, D)$  [Ramtani et al., 2023a]. En el ejemplo presentado en este trabajo, se utilizó una combinación específica de  $r_{ij}$ , tal como se muestra en la figura 2-12. Se incluyó el término  $r_{ij}D/\sigma$

para ajustar los factores paracrinos y autocrinos en función del conteo de células tumorales. Los resultados mostraron oscilaciones amortiguadas, similares a los modelos 2 y 3. Inicialmente, el sistema incrementa los osteoclastos y osteoblastos, pero con el tiempo, se integra con el tumor, lo que ocasiona una disminución en las células BMU hasta alcanzar un estado estable. Se asumió que  $g_{12} = 0 = g_{21}$  para las simulaciones. Luego, se consideraron los valores  $g_{11} = 0,005$  y  $g_{22} = 0,2$  para obtener el estado estable  $\bar{x}_1 = 4,9938$  y  $\bar{x}_2 = 315,9015$ ; en el segundo caso, se utilizaron  $g_{11} = 0,005$  y  $g_{22} = 0,25$  para obtener el estado estable  $\bar{x}_1 = 7,8122$  y  $\bar{x}_2 = 343,0589$ ; en el tercer caso, se implementaron  $g_{11} = 0,010$  y  $g_{22} = 0,20$  para obtener el estado estable  $\bar{x}_1 = 5,1403$  y  $\bar{x}_2 = 323,6118$ ; finalmente, se emplearon  $g_{11} = 0,010$  y  $g_{22} = 0,25$  para obtener el estado estable  $\bar{x}_1 = 7,668$  y  $\bar{x}_2 = 353,6606$ . En todos los casos, la masa ósea disminuye con el tiempo a medida que el tumor crece. Es importante destacar que el análisis de estabilidad puede seleccionar infinitas combinaciones de parámetros que pueden simular múltiples escenarios patológicos [Ramtani et al., 2023a].

La exploración de nuevos modelos matemáticos para predecir y estudiar la evolución de tumores y cánceres ha sido ampliamente utilizada [Medina, 2018, Altrock et al., 2015, Botesteanu et al., 2016, Simmons et al., 2017] [Kimmel, 2010]. El objetivo ha sido establecer tantos escenarios como sea posible para predecir los efectos de los tumores en diferentes tejidos. Específicamente, este trabajo se enfoca en los huesos, donde se ha investigado el efecto de los tumores en el ciclo de remodelación ósea. En investigaciones experimentales y clínicas, se ha observado que el número de osteoclastos puede aumentar con el tiempo. Por ejemplo, [Panaroni et al., 2017] informó que el desequilibrio entre la formación y resorción produce osteólisis, que es la patogénesis presente en el mieloma múltiple. Por lo tanto, la proliferación de osteoclastos va acompañada de una reducción en la producción de osteoblastos [Yang et al., 2022] [Panaroni et al., 2017]. Además, el mieloma múltiple no solo se caracteriza por niveles elevados de calcio en la sangre y fracturas, sino que también se asocia con condiciones como anemia, hipercalcemia e insuficiencia renal [Yang et al., 2022] [Ramtani et al., 2023a].



**Figura 2-12:** Resultados de osteoclastos, osteoblastos, masa de hueso, y retrato de fase para el tercer modelo con  $\sigma = 0,05$ . [Ramtani et al., 2023a]

Los investigadores han estudiado el tejido óseo como un microambiente tumoral [Kähkönen et al., 2021]. Este ambiente biológico y químico alberga el proceso metastásico. El desequilibrio óseo clasifica la metástasis, siendo el proceso osteolítico caracterizado por un exceso de resorción [Kähkönen et al., 2021] debido al aumento de osteoclastos o a la reducción del proceso de remodelación ósea [Coleman, 2006], lo cual es común en cáncer de pulmón y de mama. Un desequilibrio positivo a favor de la formación se debe a la metástasis osteoblástica (esclerótica) [Coleman, 2006] [Kähkönen et al., 2021]. Este tipo de metástasis es común en el cáncer de próstata y en la formación patológica de nuevo hueso. En este sentido, los modelos descritos aquí pueden imitar esas posibilidades en relación con la interacción entre el proceso de remodelación ósea y el crecimiento tumoral. Además, los modelos mencionados anteriormente pueden ayudar a probar escenarios y tipos de tumores, proponer y probar tratamientos *in silico* proporcionar un marco para proyectar el efecto del tumor en el proceso de remodelación en el tiempo para predecir el proceso. Por lo tanto, estos modelos pueden proponer modificaciones del ciclo mediante la promoción de la diferenciación, reducción de la frecuencia de remodelación o aumento/reducción de la deposición de masa ósea en un laboratorio matemático [Ramtani et al., 2023a].

Aunque la relación exacta (y numérica) entre el crecimiento del tumor y el proceso de remodelación ósea es desconocida, este trabajo propone, analiza y compara tres enfoques para el acoplamiento remodelación ósea-tumor. En el primer modelo, el factor  $(1 - D)$  se encuentra como numerador (disminuyendo el efecto) o denominador (aumentando el impacto) de los términos de proliferación (para los parámetros  $\alpha_i$ ) y eliminación (para los parámetros  $\beta_j$ ). El modelo puede reproducir el aumento de osteoclastos en el escenario 3, similar a los procesos de mieloma múltiple o osteólisis reportados [Kähkönen et al., 2021] [Coleman, 2006]. En contraste, se presenta un desequilibrio positivo en la formación ósea en el escenario 6, similar a enfermedades escleróticas. Además, los escenarios 1, 4, 7 y 8 mostraron diferentes trastornos posibles asociados con los procesos de remodelación ósea. Pero en general, el proceso de remodelación se pierde debido a la presencia del tumor

[Ramtani et al., 2023a].

El segundo modelo incluye la densidad de células tumorales como un factor en la formación de osteoblastos y osteoclastos, que está influenciada por factores paracrinos llamados  $g_{31}$  y  $g_{32}$ . Este modelo también puede reproducir la variación en la frecuencia de formación del proceso de remodelación ósea debido al tumor y producir una reducción en la formación ósea debido al desequilibrio relativo entre osteoclastos y osteoblastos. De manera similar, el tercer modelo, reportado por Ayati et al., [Ayati et al., 2010], puede reproducir el mieloma múltiple [Ramtani et al., 2023a].

EL modelo 1 describe un comportamiento osteolítico mientras el modelo 2 se puede utilizar para modelar el efecto del tumor osteoblástico. El tercer modelo es una buena opción para modelar un proceso complejo como el mieloma múltiple. En el futuro, la coherencia y utilidad de estos modelos deben estudiarse en tratamientos contra el cáncer, así como en otros factores ambientales como la hipoxia, defectos metabólicos y procesos de crecimiento/envejecimiento [Ramtani et al., 2023a].

Recientemente, se ha desarrollado un modelo por Rapisarda [Rapisarda et al., 2019], donde se presenta un acoplamiento para la modelización mecánica y biológica del hueso, incluyendo el estímulo para este sistema dinámico, con un factor de porosidad y una forma de diferenciación diferente para osteoblastos y osteocitos [Della Corte et al., 2020]. Algunas sugerencias para trabajos futuros incluyen mejorar la señalización y el estímulo para el proceso de remodelación ósea, lo cual apoya el objetivo de este trabajo. Otros trabajos recientes incluyen la dinámica menos comprendida del proceso de remodelación ósea bajo enfermedades metabólicas con los tratamientos actuales. Uno de estos es el realizado por Kameo et al. [Kameo et al., 2020], donde se desarrolló un modelo *in silico* para entender cómo una perturbación en una molécula específica produce un efecto en la dinámica metabólica del hueso con el tiempo, lo que proporciona una herramienta poderosa para predecir ciertos efectos de medicamentos en la dinámica ósea metabólica para una enfermedad específica. Ait et al. [Ait Oumghar et al., 2020] proporciona una revisión técnica de este tipo de modelos, con el objetivo de ofrecer un

análisis crítico y oportuno de los modelos desarrollados para el proceso de remodelación ósea, enfocándose en los modelos que abordan enfermedades óseas. Las sugerencias de estos autores incluyen el desarrollo de nuevos modelos para geometrías 1D o 2D, para representar la evolución de la BMU en hueso dañado [Ramtani et al., 2023a].

A pesar de las ideas esenciales que esta investigación puede aportar a la comunidad académica dedicada a la investigación del cáncer, se deben mencionar algunas limitaciones que deben ser consideradas en futuros trabajos. En primer lugar, el modelo aquí presentado se basa en el de Komarova [Komarova et al., 2003b], que es una abstracción de la realidad y cuyos parámetros se obtienen mediante análisis de estabilidad. Estos parámetros se refieren y se ajustan al número de células involucradas en la Unidad Multicelular Básica, es decir, el número inicial de osteoblastos y osteoclastos, la oscilación ósea y el tiempo de reemplazo de la masa. Empleando un enfoque similar, se realizó una modificación del modelo seminal de Komarova utilizando parámetros obtenidos del análisis de estabilidad. Por lo tanto, los trabajos futuros deben contrastar el modelo matemático (y los parámetros) con la evidencia experimental [Ramtani et al., 2023a].

Es importante destacar que la relación exacta (y numérica) entre el crecimiento del tumor y el proceso de remodelación ósea es desconocida. Por lo tanto, diferentes procesos metabólicos y otras condiciones mecánicas pueden modificar la BMU, haciendo que el resultado de estos modelos se aleje del comportamiento real del proceso de remodelación. En futuros trabajos, el modelo debe ampliarse para incluir el entorno mecánico y los medicamentos que pueden utilizarse para mejorar la masa ósea o reducir su calidad. Esto requeriría extender el modelo a uno continuo donde este proceso dinámico se desarrolle alrededor de la BMU. Cada una de las modificaciones debe compararse con enfermedades tumorales reales y otras técnicas como la estadística y el aprendizaje automático pueden ayudarnos a identificar las variaciones en el modelo y sus parámetros.

Otra limitación reside en las variaciones. En este trabajo se proponen tres posibilidades plausibles desde un punto de vista biológico, como se describió

anteriormente. Sin embargo, todas las potenciales verificaciones del modelo o incluso cambiar el modelo de Komarova como paradigma en la representación de BMU deben ser verificadas [Ramtani et al., 2023a]. Finalmente, el diagrama **2-13** [Ramtani et al., 2023a] muestra todo el proceso con detalles. En la parte superior del diagrama se muestra el modelo base de Komarova con sus ecuaciones. A partir de este modelo, se muestra una primera alternativa para el acoplamiento del tumor con un parámetro de "daño", donde las variaciones del modelo base se muestran en verde para las diferencias de segundo orden con el modelo de Komarova, en azul y en tercer orden con rojo. En la siguiente parte, se muestran las ecuaciones finales del análisis de estabilidad y luego los resultados obtenidos a partir de dichas ecuaciones, donde se muestra el comportamiento temporal de la densidad de masa ósea en varios escenarios. Esta es una representación esquemática de todo el proceso con los principales pasos y resultados obtenidos [Ramtani et al., 2023a].



!

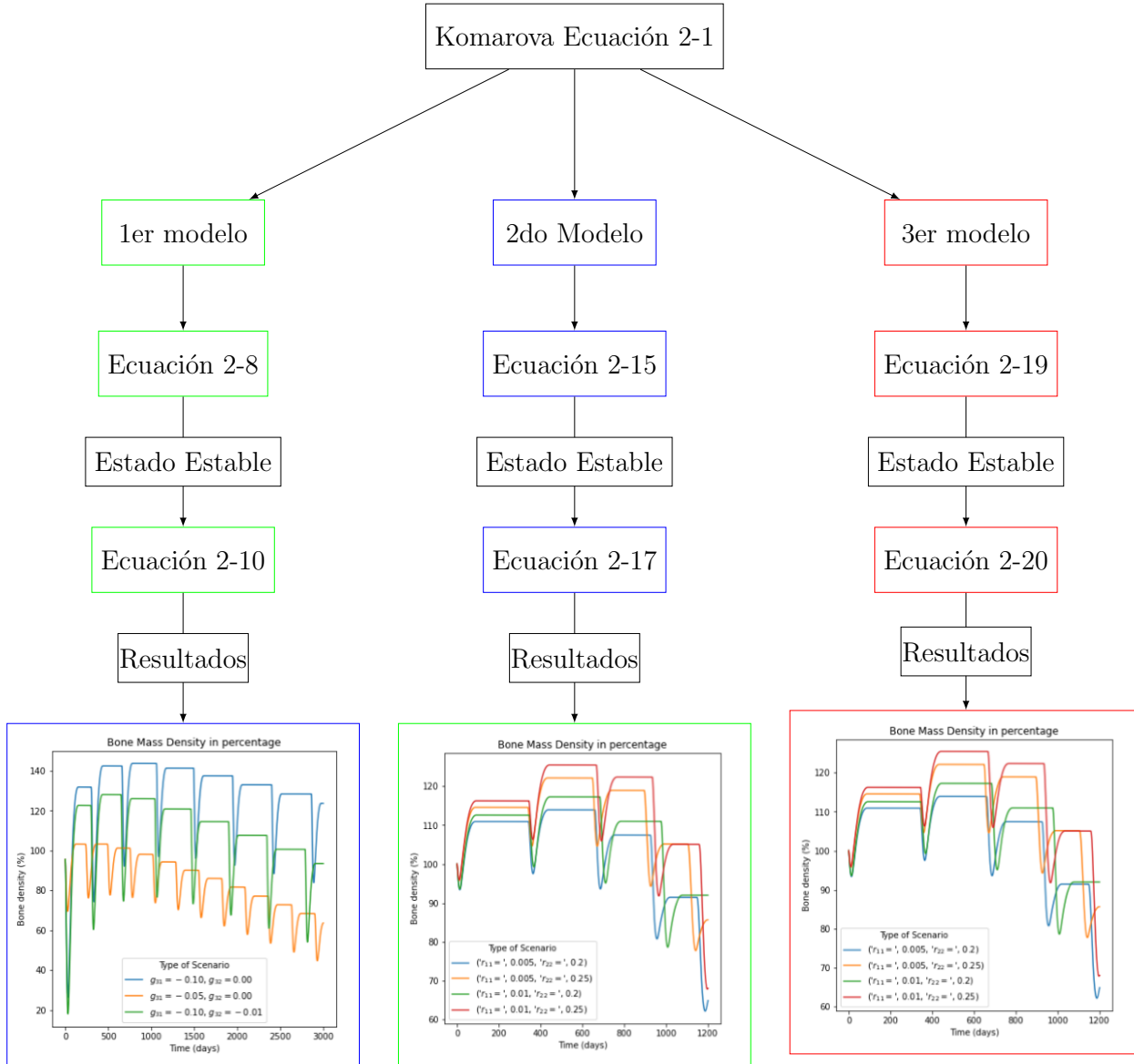


Figura 2-13: Diagrama para una comparación entre los modelos planteados Capítulo 1 [Ramtani et al., 2023a]

**Tabla 2-3:** Parámetros usados en este trabajo

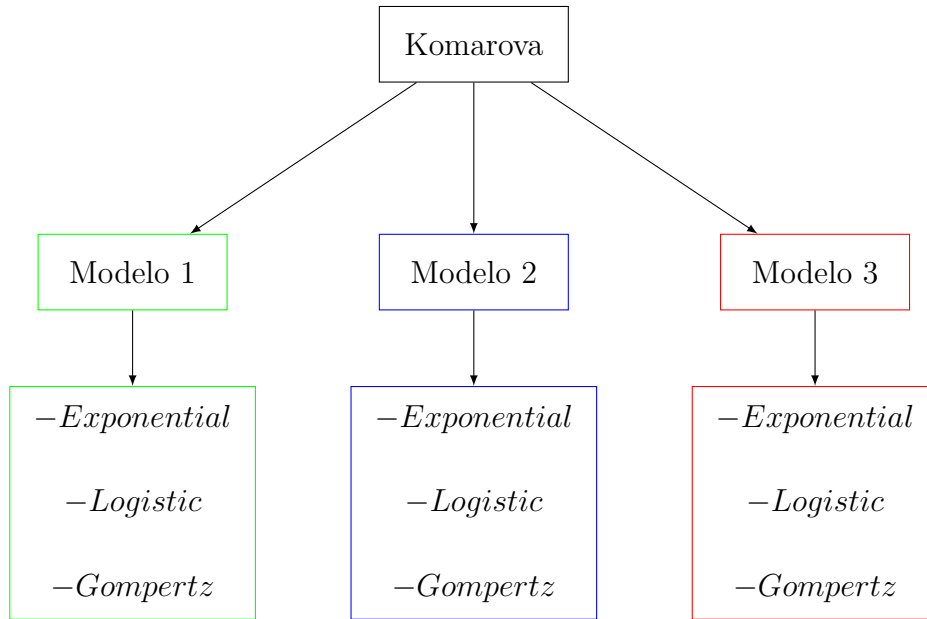
Parámetros	Significado	Valor
<b>Propiedades mecánicas biológicas</b>		
$U_{ref}$	Reference Energy	800 Pa [Weinans et al., 1992, Weinans et al., 1994, Garzón-Alvarado, 2012]
$g_{0m}$	osteocyte-derived paracrine regulation	2 [Weinans et al., 1992, Weinans et al., 1994, Garzón-Alvarado, 2012]
$g_{zm}$	bone mass-derived strenght material constant	0
$\alpha_{m0}$	Level of damage constant	1 $\#cell^{-2}$
$\theta$	level of damage accumulation	0.01 $MPa^{-1}days^{-1}$
$r$	Number of points for sensing bone mass	3
<b>General Biological Parameters</b>		
$\sigma$	Scaling constant of tumor growth	0 .05, 0.10, 0.20, 0.40, 0.80, 0.99 dimensionless[used in all the models here presented] (computed)
$\mu$	Rate of tumor growth	0.005 $day^{-1}$ [Ayati et al., 2010]
$c$	BMU integration	1.0
$W$	BMU energy activation	0.5
$k$	Osteocyte production rate	0.3125 $days^{-1}$ [Weinans et al., 1992, Weinans et al., 1994, Garzón-Alvarado, 2012]
$f$	Damage factor on osteocytes	1
$d$	Damage limit factor before collapse	0.4
$\alpha_1$	Osteoclast production rate	3 osteoblasts $\cdot day^{-1}$ [Komarova et al., 2003a]
$\alpha_2$	Osteoblast production rate	4 osteoblasts $\cdot day^{-1}$ [Komarova et al., 2003a]
$\beta_1$	Osteoclast removal rate	0.2 osteoclasts $\cdot day^{-1}$ [Komarova et al., 2003a]
$\beta_2$	Osteoblast removal rate	0.02 osteoclasts $\cdot day^{-1}$ [Komarova et al., 2003a]
$g_{00}$	osteocyte autocrine regulation	1[Weinans et al., 1992, Weinans et al., 1994, Garzón-Alvarado, 2012]
$g_{10}$	osteoclast-derived paracrine regulation	0
$g_{20}$	osteoblast-derived paracrine regulation	0
$g_{01}$	osteocyte-derived paracrine regulation	0
$g_{11}$	osteoclast autocrine regulation	1.1 [Komarova et al., 2003a]
$g_{21}$	osteoblast-derived paracrine regulation	-0.5[Komarova et al., 2003a]
$g_{02}$	osteocyte-derived paracrine regulation	0
$g_{12}$	osteoclast-derived paracrine regulation	1[Komarova et al., 2003a]
$g_{22}$	osteoblast autocrine regulation	0[Komarova et al., 2003a]
$k_0$	Normalized activities of bone formation resorption	1.0 % osteoclasts $^{-1}day^{-1}$ [Komarova et al., 2003a]
$k_1$	Normalized activities of bone resorption	0.093 % osteoclasts $^{-1}day^{-1}$ [Komarova et al., 2003a]
$k_2$	Normalized activities of bone formation	0.0008 % osteoblasts $^{-1}day^{-1}$ [Komarova et al., 2003a]
$D_b$	Biological damage	0.05 dimensionless[used in all the models here presented, except second model tested with 0.40] (computed)
<b>Parameters for second model</b> [Ramtani et al., 2023b]		
$g_{d1}$	Disease-derived paracrine regulation	-0.1 [Ramtani et al., 2023a, Ramtani et al., 2023b]
$g_{d2}$	Disease-derived paracrine regulation	0 [Ramtani et al., 2023a, Ramtani et al., 2023b]
<b>Parameters for third model</b> [Ayati et al., 2010]		
$r_{11}$	Parameter affecting osteoclast-autocrine factor	0.05 [Ayati et al., 2010]
$r_{21}$	Parameter affecting osteoblast-paracrine factor	0.0 [Ayati et al., 2010]
$r_{12}$	Parameter affecting osteoclast-paracrine factor	0.0 [Ayati et al., 2010]
$r_{22}$	Parameter affecting osteoblast-autocrine factor	0.2 [Ayati et al., 2010]

**Tabla 2-4:** Tipo de Autovalores y Estados Estables

Tipo de Estabilidad		Escenario (valores de $\sigma$ , acorde a la Tabla 2-3)							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Estable $\forall i(Re\{\lambda_i\} < 0)$	$\exists i(Im\{\lambda_i\} \neq 0)$		0,05 0,10 0,20 0,40	0,05 0,10 0,20 0,40			0,05 0,10 0,20 0,40 0,80		
	$\forall i(Im\{\lambda_i\} = 0)$		0,80 0,99	0,80 0,99			0,99		
Estable $\exists i(Re\{\lambda_i\} = 0)$ and one $Re\{\lambda_i\} < 0)$	$\exists i(Im\{\lambda_i\} \neq 0)$					0,05 0,10			
Instable $\forall i(Re\{\lambda_i\} \geq 0)$		For all $\sigma$ (tabla <b>2-3</b> )			For all $\sigma$ (tabla <b>2-3</b> )	0,20 0,40 0,80 0,99		For all $\sigma$ (tabla <b>2-3</b> )	For all $\sigma$ (tabla <b>2-3</b> )

### **3 ¿El crecimiento de tumor es influenciado por el proceso de remodelación ósea?**

En este capítulo, se extienden los modelos obtenidos como resultado en el capítulo 1 al acoplar las ecuaciones de remodelación ósea con ecuaciones que describen el crecimiento tumoral. El objetivo es obtener un modelo más sofisticado y versátil que pueda describir diferentes escenarios posibles. Para lograr esto, se consideraron las tres ecuaciones más utilizadas para la modelación matemática del crecimiento tumoral y se modificaron las ecuaciones de gobierno de manera que los resultados de cada modelo puedan ser comparados, y así comprender cómo la remodelación ósea puede afectar el crecimiento tumoral. Para presentar el proceso que se llevará a cabo, se muestra el diagrama **3-1**.



**Figura 3-1:** Modelos desarrollados en el capítulo 2.

Los modelos desarrollados en este capítulo están basados en las ecuaciones 2-8, 2-15 y 2-19. Para la selección del modelo de crecimiento tumoral, se realizó una revisión de la literatura que reveló varios modelos disponibles para describir el crecimiento de masas tumorales, cada uno con su propio enfoque y consideraciones. Estos modelos pueden incluir elementos como el sistema inmunológico [Kronik et al., 2010], la exposición a tratamientos [Panetta et al., 2008, Ribba et al., 2012], la exposición a fármacos no lineales [De Buck et al., 2014], y la dinámica de proliferación-invasión [Swanson et al., 2008, Wang et al., 2009, Rockne et al., 2010, Weis et al., 2015, Weis et al., 2013], entre otros.

Muchos estudios utilizan ecuaciones diferenciales ordinarias para representar el crecimiento tumoral, ya que pueden capturar la dinámica natural de tumores no tratados observados en patologías comunes. Uno de los modelos ampliamente utilizados es el modelo de crecimiento exponencial, que describe un comportamiento donde la carga tumoral aumenta proporcionalmente y se aplica frecuentemente en modelos de inhibición del crecimiento tumoral desarrollados por Claret et al. [Bender et al., 2015, Claret et al., 2009].

Este modelo puede exhibir un comportamiento similar al carcinoma renal metastásico en etapa temprana, ya que demuestra un crecimiento ilimitado a largo plazo [Kim et al., 2018].

Otros dos modelos comunes para el crecimiento tumoral son los modelos de crecimiento logístico y Gompertz. Estos modelos introducen un parámetro que modifica la tasa de crecimiento tumoral a medida que cambia la carga tumoral, proporcionando una representación más realista donde la población tumoral está limitada por los recursos disponibles o la capacidad de carga del sistema biológico [Barbolosi et al., 2016]. La función logística incorpora la capacidad de carga, mientras que el modelo Gompertz describe una tasa de crecimiento decreciente con el tiempo [Ribba et al., 2014, Bender et al., 2015]. Estos modelos no solo se han utilizado en estudios in silico, sino que también se han aplicado en estudios clínicos [Ollier et al., 2017, Atuegwu et al., 2011, Bender et al., 2015, Belfatto et al., 2015, Ron and Holmgren, 2007]

[Bethge et al., 2015]. Dado que el objetivo de este documento es modelar los efectos del proceso de remodelación en el comportamiento del crecimiento tumoral, se decidió utilizar los modelos exponencial, logístico y Gompertz previamente mencionados debido a su simplicidad, versatilidad y compatibilidad con ecuaciones diferenciales ordinarias, lo que permite una integración sencilla con el modelo de Komarova para el proceso de remodelación.

Con el fin de investigar los efectos del proceso de remodelación en el crecimiento tumoral, se incorporaron variaciones de las funciones de masa tumoral en los modelos desarrollados por Ramtani et al. [?]. Estos modelos ya consideran el impacto de la masa tumoral en las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos. Al incluir estas variaciones, nuestro objetivo es determinar cómo el proceso de remodelación influye en la dinámica del crecimiento tumoral.

Los modelos de crecimiento tumoral pueden representarse mediante ecuaciones diferenciales ordinarias. La función de crecimiento exponencial se define por la ecuación 3-1:

$$\frac{dw}{dt} = \mu w \tag{3-1}$$

El comportamiento logístico para el crecimiento de tumor se puede describir

por la ecuación 3-2:

$$\frac{dw}{dt} = \mu w \left( 1 - \frac{\sigma w}{L_w} \right) \quad (3-2)$$

Y para describir el comportamiento de Gompertz, se tiene la ecuación 3-3:

$$\frac{dw}{dt} = \mu w \ln \left( \frac{\sigma L_w}{w} \right) \quad (3-3)$$

Aquí,  $w$  representa la masa tumoral,  $\mu$  es un factor de escala que indica la velocidad de proliferación de células tumorales, y  $\sigma$  es la constante de escala para el crecimiento tumoral. Los valores de estos factores fueron obtenidos de [?]. Para incorporar los efectos del proceso de remodelación en el crecimiento tumoral, se incluyó un término multiplicativo que involucra a los osteoclastos ( $x_1$ ) en las ecuaciones. Esto se debe a que los osteoclastos producen TGF- $\beta$ , PDG e IGF, los cuales promueven la proliferación de células tumorales. Por lo tanto, la función exponencial se define por la ecuación 3-4:

$$\frac{dw}{dt} = \mu x_1 w \quad (3-4)$$

Para el comportamiento logístico se obtiene al ecuación 3-5:

$$\frac{dw}{dt} = \mu x_1 w \left( 1 - \frac{\sigma w}{L_w} \right) \quad (3-5)$$

Y para el comportamiento de Gompertz, la ecuación 3-6:

$$\frac{dw}{dt} = \mu x_1 w \ln \left( \frac{\sigma L_w}{w} \right) \quad (3-6)$$

A partir de estas ecuaciones 3-4, 3-5 y 3-6, es posible definir una nueva variable,  $D$ , que permita incorporar la normalización de la población de células tumorales,  $w$ , en relación con el parámetro de capacidad de carga,  $L_w$ , que representa el límite máximo para el crecimiento del tumor al igual que en los casos del capítulo 1  $D = \frac{w}{L_w}$ , se obtiene las siguientes ecuaciones para el crecimiento exponencial, logístico y Gompertz, respectivamente (ecuaciones 3-7, 3-8 y 3-9):

$$\frac{dD}{dt} = \mu x_1 D \quad (3-7)$$

$$\frac{dD}{dt} = \mu D x_1 (1 - \sigma D) \quad (3-8)$$

$$\frac{dD}{dt} = \mu D x_1 \log \left( \frac{\sigma}{D} \right) \quad (3-9)$$

Este nuevo parámetro  $D$  es un valor que oscila entre cero y uno. El análisis de estabilidad para  $\bar{x}_i$  se encuentra detallado en [?]. Para los tres casos de estudio, se obtuvo el estado estable para  $D$ , el cual se presenta en la Tabla **3-1**:

Después de obtener las diferentes variaciones para el crecimiento de la masa tumoral, procedimos a incorporar estas funciones en los modelos desarrollados en capítulo 1 [?]. Para representar un comportamiento osteolítico, se seleccionaron los escenarios 1 (negro), 3 (azul), 7 (naranja) y 8 (verde) para mostrarlos en los resultados gráficos. El modelo acoplado, que describe el



Caso de estudio	Estado estable ( $\bar{D}$ )
Gompertz	$\bar{D} = \sigma$
Logístico	$\bar{D} = \frac{1}{\sigma}$
Exponencial	$\bar{D} = 0$

**Tabla 3-1:** Estado estable para  $\bar{D}$

crecimiento tumoral, se define mediante el siguiente conjunto de ecuaciones (Ecuación 3-10):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = \widehat{\alpha_1(D)} x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \widehat{\beta_1(D)} x_1 \end{array} \right. \quad (3-10a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_2}{dt} = \widehat{\alpha_2(D)} x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \widehat{\beta_2(D)} x_2 \end{array} \right. \quad (3-10b)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dz}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2 \end{array} \right. \quad (3-10c)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dD}{dt} = \begin{cases} \mu x_1 D & \text{exponential} \\ x_1 (1 - \sigma D) & \text{logistic} \\ x_1 \log\left(\frac{\sigma}{D}\right) & \text{Gompertz.} \end{cases} \end{array} \right. \quad (3-10d)$$

El segundo modelo describe cuatro escenarios, los cuales se representan mediante los colores azul ( $g_{31} = -0,10, g_{32} = 0,00$ ), naranja ( $g_{31} = -0,05, g_{32} = 0,00$ ) y verde ( $g_{31} = -0,10, g_{32} = -0,01$ ) [?]. El sistema final de ecuaciones es el siguiente (Ecuación 3-11):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} D^{g_{31}} - \beta_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} D^{g_{32}} - \beta_2 x_2 \\ \frac{dz}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2 \\ \frac{dD}{dt} = \begin{cases} \mu x_1 D & \text{exponential} \\ x_1 (1 - \sigma D) & \text{logistic} \\ x_1 \log\left(\frac{\sigma}{D}\right) & \text{Gompertz.} \end{cases} \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (3-11a) \\ (3-11b) \\ (3-11c) \\ (3-11d) \end{array}$$

El modelo final, desarrollado por Ayati y sus colegas [Ayati et al., 2010], presenta cuatro escenarios diferentes: azul ( $r_{11} = 0,005, r_{22} = 0,2$ ), naranja ( $r_{11} = 0,005, r_{22} = 0,25$ ), verde ( $r_{11} = 0,01, r_{22} = 0,2$ ) y rojo ( $r_{11} = 0,01, r_{22} = 0,25$ ) [Ayati et al., 2010]. Este modelo, que se combina con las ecuaciones de crecimiento tumoral, está descrito mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (Ecuación 3-12):

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = \alpha_1 x_1^{\widetilde{g}_{11}} x_2^{\widetilde{g}_{21}} - \beta_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = \alpha_2 x_1^{\widetilde{g}_{12}} x_2^{\widetilde{g}_{22}} - \beta_2 x_2 \\ \frac{dz}{dt} = -k_1 y_1 + k_2 y_2 \\ \frac{dD}{dt} = \begin{cases} \mu x_1 D & \text{exponential} \\ x_1 (1 - \sigma D) & \text{logistic} \\ x_1 \log\left(\frac{\sigma}{D}\right) & \text{Gompertz.} \end{cases} \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (3-12a) \\ (3-12b) \\ (3-12c) \\ (3-12d) \end{array}$$

### 3.1. Discusión y Resultados

El análisis de estabilidad está disponible para su revisión en [?]. El modelo fue implementado en el entorno de Google Colab (versión 1.0.1) [Perron and Furnon, ] utilizando el lenguaje de programación Python y un esquema de Runge-Kutta 4. Los parámetros utilizados en los modelos se presentan en la Tabla **2-3** [?]. En todos los modelos, se presentan dos situaciones posibles en las que el crecimiento de la población de células tumorales se detiene. El primer escenario ocurre cuando el proceso de remodelación se detiene y deja de activarse la liberación de factores de crecimiento derivados del hueso, los cuales son esenciales para la proliferación del tumor. En este caso, el crecimiento tumoral se ve obstaculizado debido a la falta de las señales y recursos necesarios proporcionados por el proceso de remodelación. El segundo escenario se presenta cuando el tumor alcanza su límite superior, a menudo llamado capacidad de carga. A medida que la masa tumoral aumenta, compite por recursos limitados dentro del sistema biológico, como nutrientes y espacio. Eventualmente, la tasa de crecimiento del tumor disminuye a medida que se acerca a la capacidad máxima que el sistema puede sostener. Este comportamiento de autorregulación se observa cuando la demanda del tumor de recursos supera el suministro disponible, lo que provoca una desaceleración o detención completa del crecimiento.

Comprender estos dos escenarios es fundamental para entender la dinámica del crecimiento tumoral y el impacto del proceso de remodelación en el mismo. Al identificar los factores que pueden impedir o limitar el crecimiento del tumor, los investigadores pueden obtener perspectivas sobre posibles intervenciones o terapias que puedan dirigirse a estos mecanismos y regular la progresión del tumor.

#### 3.1.1. Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población

Los parámetros iniciales que representan los tamaños de población Modelo 1 fueron de  $1,116 \times 10^1$  para los osteoclastos y  $2,3172 \times 10^2$  para los osteoblas-

tos. Los resultados obtenidos para el primer modelo con funciones Gompertz, Logístico y Exponencial, se presentan en las Figuras **3-2**, **3-3**, y **3-4**, respectivamente.

Al analizar estas figuras, se observa que el crecimiento tumoral muestra un patrón similar en las tres variaciones. Sin embargo, el modelo Gompertz muestra un aumento más rápido, lo que sugiere un comportamiento tumoral agresivo. En contraste, los modelos logístico y exponencial muestran un proceso de crecimiento en dos etapas antes de alcanzar una meseta final.

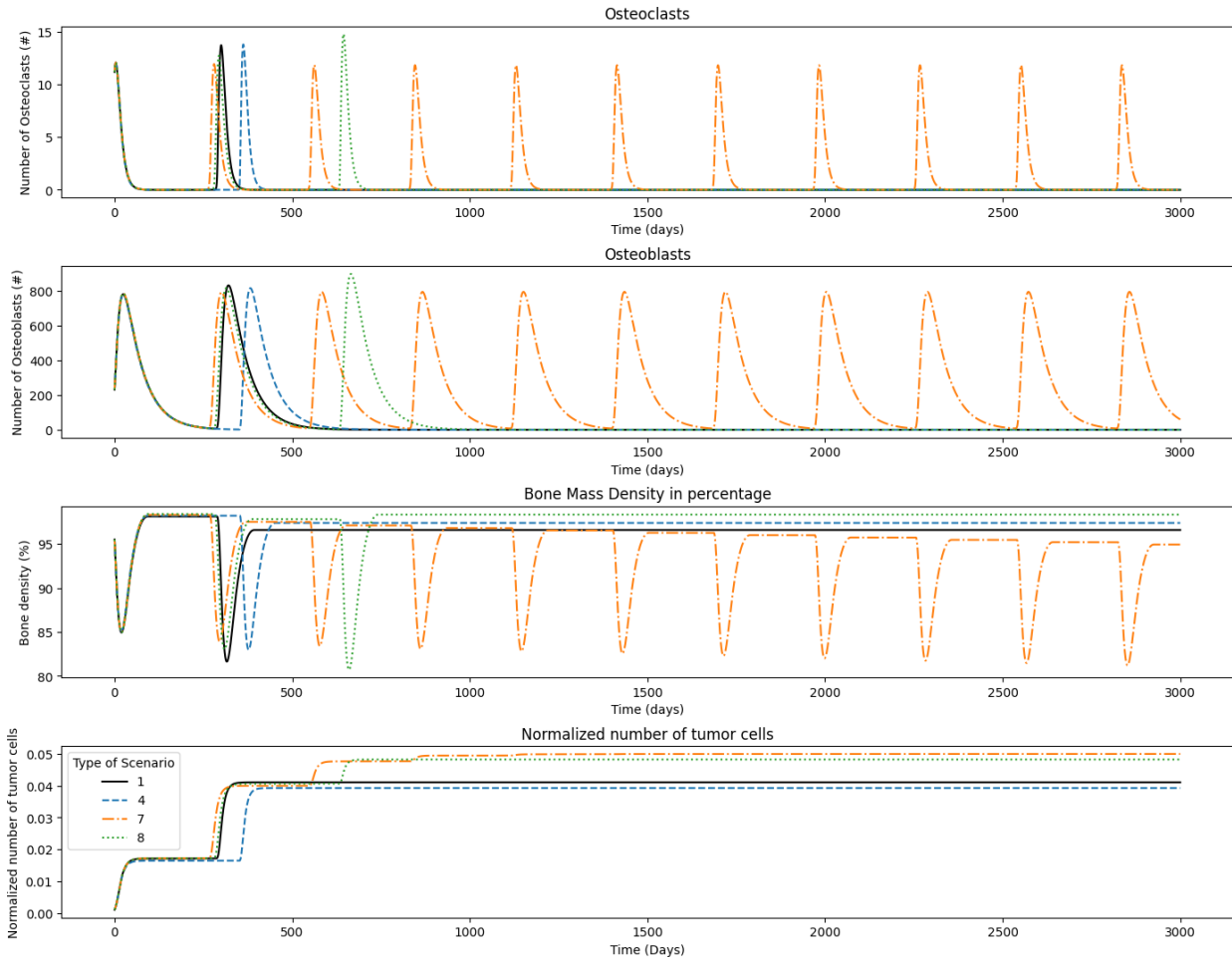
El comportamiento cíclico observado en las poblaciones de células osteoclastos y osteoblastos sugiere que en el escenario 7, el ciclo de remodelación persiste pero eventualmente alcanza un estado de estancamiento en los otros escenarios. Esto indica una detención del proceso de remodelación, lo que resulta en una detención del crecimiento tumoral también.

El uso del Modelo 1 en este estudio ha proporcionado valiosas perspectivas sobre los patrones de crecimiento exhibidos por los tumores en diferentes escenarios. Estos modelos han arrojado luz sobre la compleja interacción entre el proceso de remodelación y el desarrollo del tumor, revelando un mecanismo de retroalimentación dentro del sistema biológico que refleja el comportamiento inherente de los tumores.

Un aspecto crucial que impulsa el crecimiento tumoral es la producción del factor de crecimiento transformante-beta ( $TGF-\beta$ ). Este factor juega un papel fundamental en el microambiente tumoral, ya que se libera durante el proceso de degradación ósea dentro del ciclo de remodelación. El  $TGF-\beta$  actúa como una potente molécula señalizadora, capaz de estimular la proliferación y supervivencia de las células tumorales.

A través del Modelo 1, se observó que la interacción entre el proceso de remodelación y el crecimiento tumoral es dinámica y compleja. A medida que el hueso se degrada, la liberación de  $TGF-\beta$  alimenta la expansión de la población de células tumorales. A su vez, la presencia del tumor influye en el comportamiento de los osteoclastos y osteoblastos, lo que afecta el proceso de remodelación [Dallas et al., 2002, Ren et al., 2015, Pang et al., 2019].

Los resultados mostrados en la Figura **3-2** ilustran los escenarios más os-



**Figura 3-2:** Resultados del primer modelo acoplado con la función de Gompertz para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$ .

teolíticos, caracterizados por una disminución continua en la masa ósea. El proceso de remodelación, manteniendo su comportamiento cíclico para osteoblastos y osteoclastos, contribuye gradualmente a la reducción de la masa ósea con el tiempo. Inicialmente, el ciclo muestra mayores amplitudes entre los picos y valles debido a la cantidad significativa de tejido involucrado en el proceso, como se refleja en el número de osteoclastos y osteoblastos.

Dentro de las diferentes variaciones, el modelo Gompertz demuestra que el crecimiento tumoral está influenciado tanto por el proceso de remodelación como por la capacidad de carga del sistema biológico. Los escenarios 1 y 4 muestran que cuando la capacidad de carga no se alcanza, el crecimiento tumoral se estabiliza ya que el proceso de remodelación se detiene. De manera

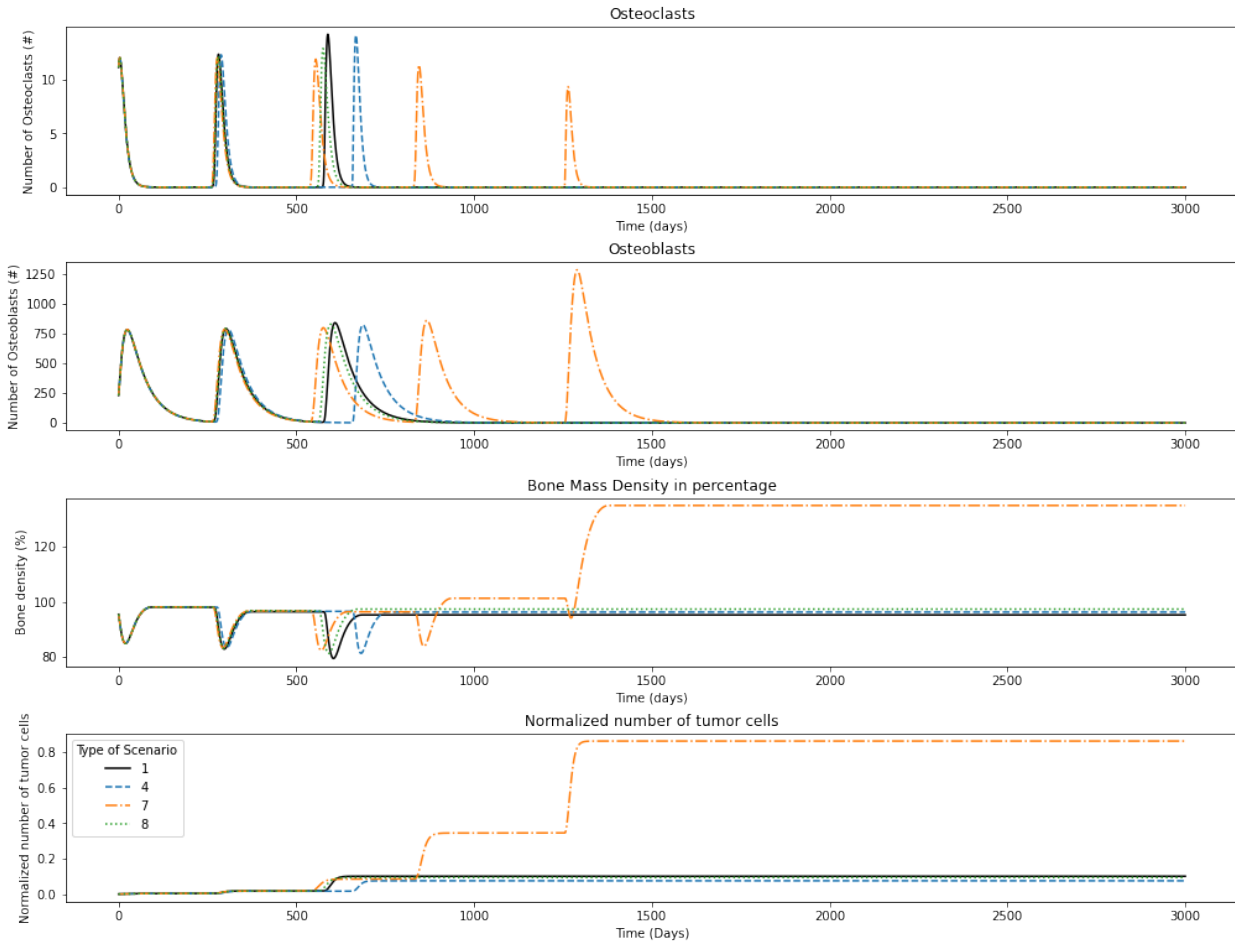
similar, los escenarios 7 y 8 ilustran que el crecimiento tumoral cesa debido a la terminación del proceso de remodelación. En todos los escenarios, el modelo Gompertz muestra un comportamiento osteolítico, caracterizado por un rápido crecimiento inicial en línea con observaciones experimentales. Además, la relación entre el crecimiento tumoral y la cesación del proceso de remodelación se puede observar en condiciones como el mieloma múltiple y la osteoartritis, donde un exceso de osteoclastos conduce a una disminución en la aposición de masa ósea [Oyajobi, 2007].

Estos hallazgos resaltan la importancia de la interacción entre el crecimiento tumoral, el proceso de remodelación y la capacidad de carga del sistema biológico. El modelo Gompertz captura de manera efectiva la dinámica de estas interacciones, proporcionando una mejor comprensión del comportamiento osteolítico observado en ciertas condiciones patológicas.

La Figura **3-3** muestra los resultados obtenidos del Modelo 1 en el caso logístico, revelando comportamientos distintos para cada escenario. En todos los casos, el comportamiento cíclico finalmente se detiene en un punto específico. Los escenarios 1, 4 y 8 muestran un leve comportamiento osteolítico, pero la mayor parte de la masa ósea se conserva. Por otro lado, el escenario 7 (naranja) exhibe un comportamiento osteoblástico, caracterizado por un aumento en la densidad de la masa ósea. Este comportamiento es similar a las lesiones osteoblásticas comúnmente observadas en las metástasis óseas, donde hay una elevación en la actividad osteoblástica que da lugar a lesiones escleróticas [Coleman, 2001].

En contraste, los demás casos alcanzan un estado estable después de un aumento discontinuo y escalonado en la masa tumoral. Esto sugiere que el crecimiento tumoral en estos escenarios llega a un punto de equilibrio donde la tasa de crecimiento se estabiliza. El modelo logístico captura la dinámica del crecimiento tumoral y su interacción con el proceso de remodelación, lo que resulta en resultados diversos para cada escenario. Comprender estos distintos comportamientos es esencial para comprender la compleja interacción entre las células tumorales y el microambiente óseo circundante.

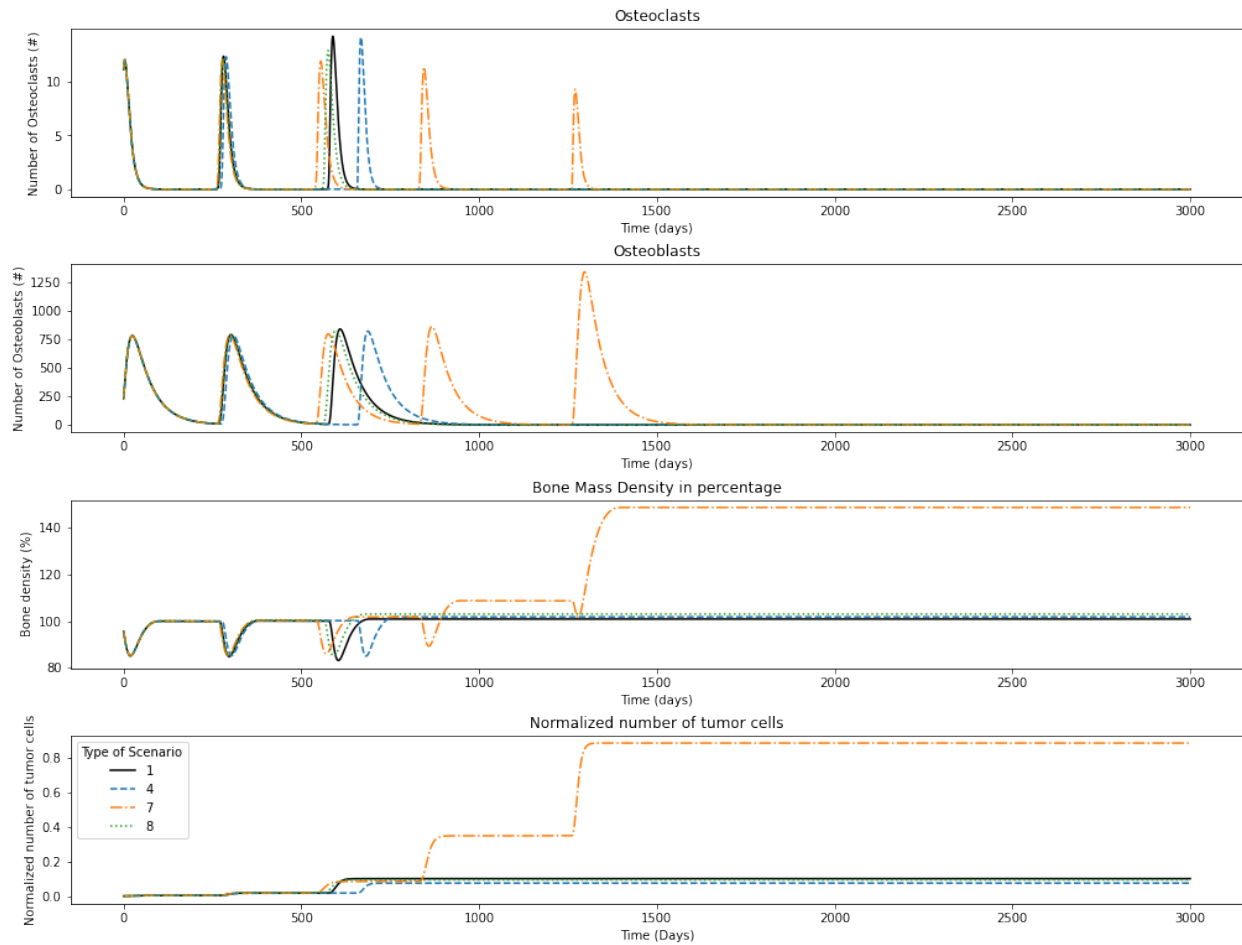
La Figura **3-4** muestra los resultados del Modelo 1 en el caso exponencial.



**Figura 3-3:** Resultados del primer modelo acoplado con la función Logística para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$ .

Estos resultados presentan una similitud notable con los obtenidos en el caso logístico. En la mayoría de los escenarios, se observa un comportamiento osteolítico, en línea con los hallazgos del modelo logístico. Tanto las variaciones logísticas como exponenciales del Modelo 1 muestran un comportamiento comparable al del modelo Gompertz, lo que resalta la influencia del proceso de remodelación en la dinámica del crecimiento tumoral.

Sin embargo, el escenario 7 destaca al mostrar un tipo de cáncer osteoblástico, caracterizado por un aumento en la masa ósea. Esta elevación en la capacidad de carga permite que el tumor crezca hasta alcanzar su valor máximo. La presencia de tumores que superan el 100 % sugiere un desequilibrio en el proceso de remodelación, con un papel significativo de los osteoblastos. Este tipo



**Figura 3-4:** Resultados del primer modelo acoplado con la función exponencial para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$

de comportamiento es comúnmente observado en condiciones como la displasia y los carcinomas [Keller et al., 2001, Goltzman, 1997, Ihde et al., 2011, Ovejero et al., 2022, Huybrechts et al., 2020].

### 3.1.2. Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término

Los resultados del segundo modelo, se presentan en las Figuras 3-5, 3-6 y 3-7. El comportamiento observado en estas variantes del modelo muestra una curva de crecimiento notablemente pronunciada, con el tumor alcanzando un punto de estancamiento en aproximadamente un año. Una vez más, la variante Gompertz muestra un patrón de crecimiento gradual, mientras que el proceso de remodelación se mantiene constante a lo largo de la simulación.



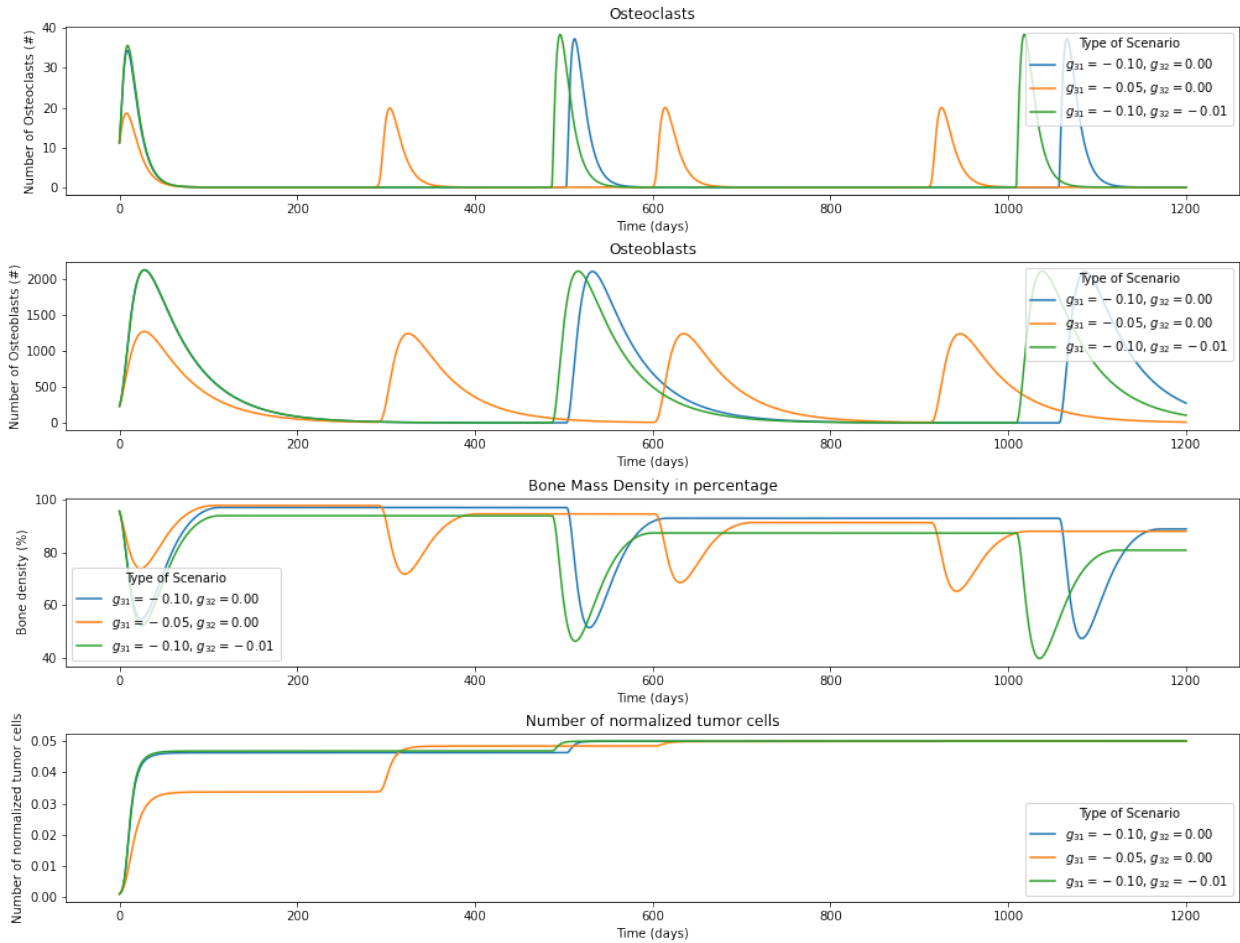
En el caso de la variante Logística, solo un escenario (Figura **3-6**) mantiene la naturaleza cíclica del proceso de remodelación, mientras que los demás escenarios experimentan una rápida cesación del proceso de remodelación, lo que lleva a un rápido estancamiento. Este comportamiento es similar a los hallazgos del caso logístico del modelo anterior. En general, el Modelo 2 revela un comportamiento osteolítico o estable del tumor en relación con el porcentaje de masa ósea.

La curva de crecimiento pronunciada observada en estas variantes indica una rápida progresión tumoral, resaltando la influencia de las señales paracrinas en la proliferación de las células tumorales y su impacto posterior en el microambiente óseo. Estos hallazgos subrayan la importancia de comprender la compleja interacción entre las células tumorales, los osteoclastos y los osteoblastos para desarrollar intervenciones terapéuticas dirigidas a interrumpir las vías de señalización paracrina que impulsan el crecimiento tumoral y la destrucción ósea.

Los resultados del segundo modelo en la variante Gompertz (ver Figura **3-5**) muestran que, aunque no se alcanza el límite superior, se observa una rápida estabilización en un plateau en los tres escenarios del caso. Es interesante destacar que el proceso de remodelación continúa durante toda la simulación; sin embargo, las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos experimentan una distorsión significativa en la forma de sus ondas. Estos resultados indican un leve comportamiento osteolítico en el sistema.

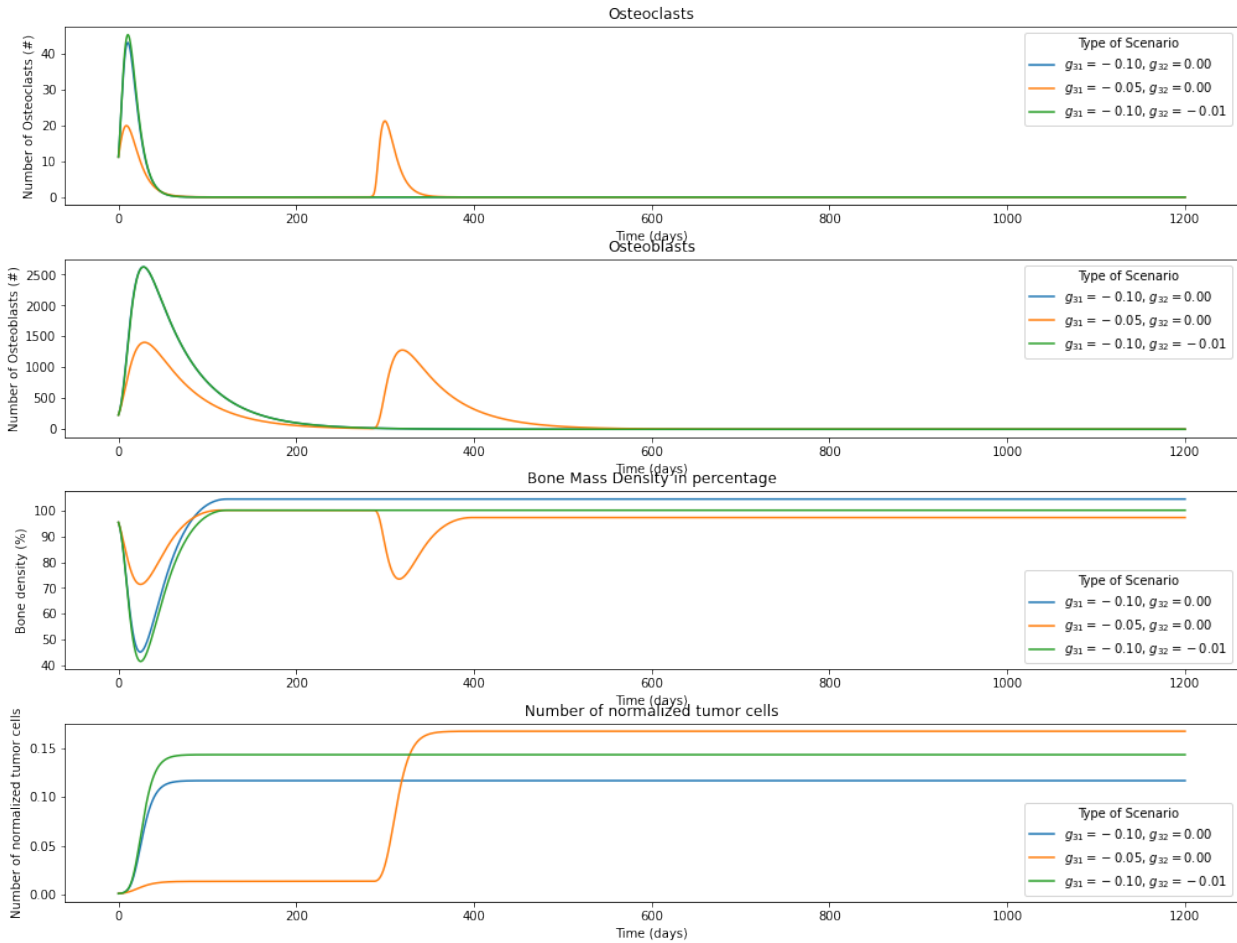
Entre las variantes del modelo 2, la variante Gompertz exhibe el comportamiento osteolítico más pronunciado. Sin embargo, no se observan diferencias sustanciales entre los tres escenarios dentro de esta variación. En todos los casos, se observa un patrón escalonado en el aumento de la masa tumoral. La variante Gompertz muestra un rápido crecimiento inicial de la masa tumoral, seguido de una etapa de estabilidad que aún no alcanza la capacidad de carga del sistema. Por lo tanto, este comportamiento escalonado continúa hasta que finalmente se alcanza un plateau en los tres escenarios.

Es interesante notar que, a pesar del proceso de remodelación en curso, el crecimiento tumoral se detiene debido a la consecución de un límite superior



**Figura 3-5:** Resultados del segundo modelo acoplado con la función de Gompertz para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$

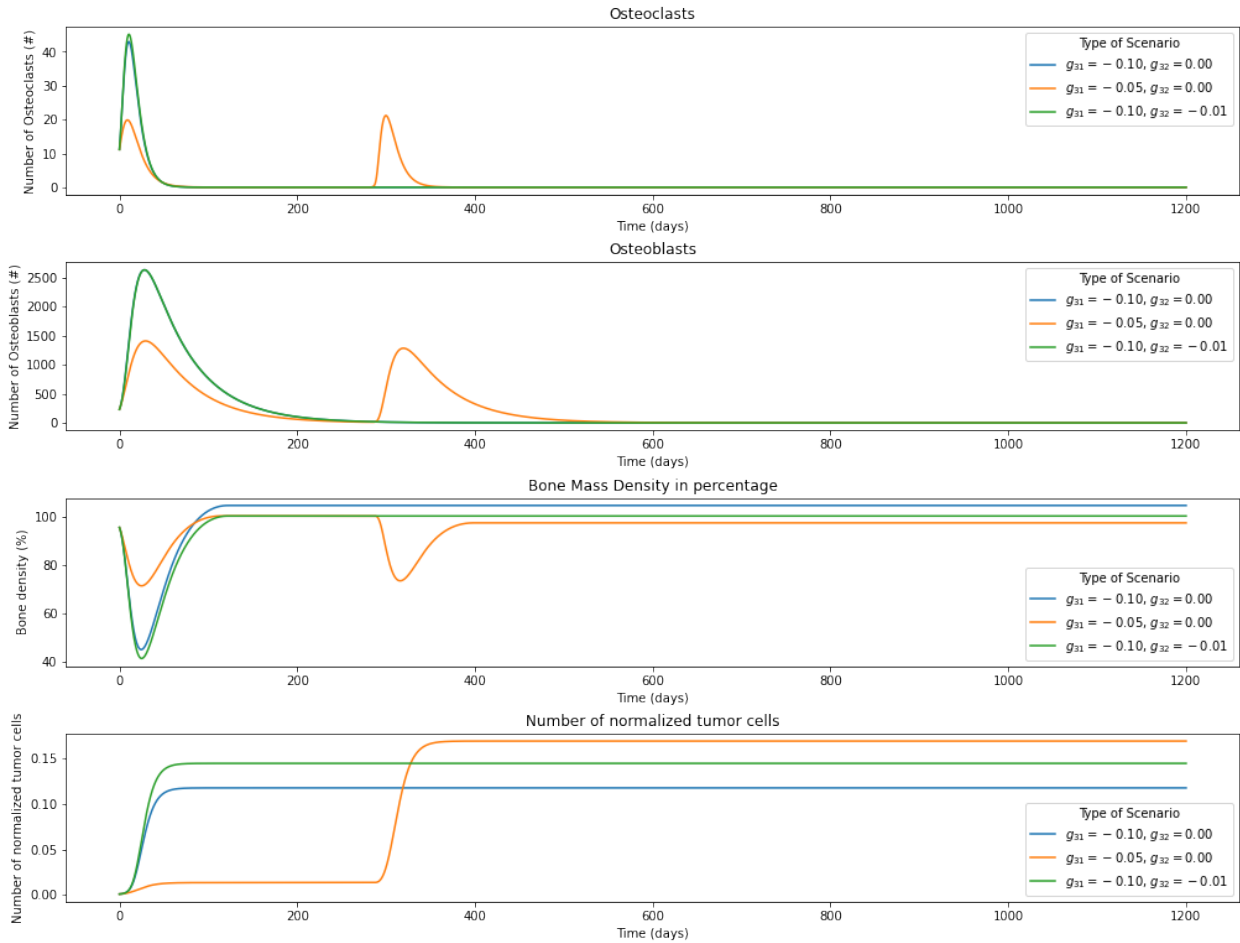
en la masa tumoral. Este límite es resultado de la disminución de la masa ósea con el tiempo, lo que lleva a una disminución en la fuente de estímulos para que el tumor mantenga su crecimiento. Factores como IL-6 y CCNs, que son cruciales para la proliferación tumoral, disminuyen en abundancia a medida que la densidad de masa ósea disminuye. Este resultado concuerda con las expectativas para un mieloma osteolítico [Kreps and Addison, 2021]. Estos hallazgos brindan una mejor comprensión de la dinámica compleja entre el tumor, la masa ósea y las vías de señalización paracrina. La variante Gompertz del Modelo 2 captura el rápido crecimiento tumoral y destaca la influencia tanto del proceso de remodelación como de la disminución de la masa ósea en el comportamiento del tumor.



**Figura 3-6:** Resultados del segundo modelo acoplado con la función logística para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$

Las variantes Logística y Exponencial del Modelo 2 producen resultados muy similares. La Figura 3-6 muestra los resultados logísticos, mientras que la Figura 3-7 presenta los resultados exponenciales. En ambas variantes, todos los escenarios alcanzan un punto en el que el proceso de remodelación se detiene, indicando la obtención de un estado estable tanto para el tumor como para la masa ósea. Es interesante notar que los escenarios naranja y verde (como se ve en las Figuras 3-6 y 3-7) muestran una disminución continua en la masa ósea durante toda la simulación, siendo el escenario naranja el que muestra el comportamiento osteolítico más pronunciado de los tres.

El escenario naranja, aunque presenta un crecimiento tumoral menos agresivo, alcanza el plateau más alto entre los tres escenarios. Este crecimiento más



**Figura 3-7:** Resultados del segundo modelo acoplado con la función exponencial para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$

lento de la masa tumoral se asocia con un plateau más alto y una menor masa total de tejido óseo. Cabe destacar que toma aproximadamente de 18 a 24 meses para que una lesión lítica se vuelva evidente, lo que representa un hito crítico en la progresión del mieloma [Durie, 2021]. Por lo tanto, comprender el comportamiento posterior al plateau de la masa tumoral se vuelve crucial. Tanto en las variantes Logística como Exponencial, se observan tendencias similares. El plateau final se alcanza rápidamente y solo se observa un comportamiento escalonado en el escenario naranja (como se ve en las Figuras 3-6 y 3-4). Los modelos muestran un comportamiento osteolítico o una densidad ósea constante durante toda la simulación. Se destacan diferencias notables entre los tres escenarios, especialmente en el escenario naranja, que presenta

un crecimiento tumoral inicial más lento en comparación con los escenarios azul y verde. Estos dos últimos escenarios muestran un comportamiento altamente agresivo en el ciclo inicial, seguido de la cesación del proceso de remodelación.

Estos hallazgos resaltan los comportamientos diversos exhibidos por las variantes Logística y Exponencial del Modelo 2. Mientras algunos escenarios muestran un comportamiento osteolítico persistente, otros alcanzan un estado estable donde la densidad ósea se mantiene constante.

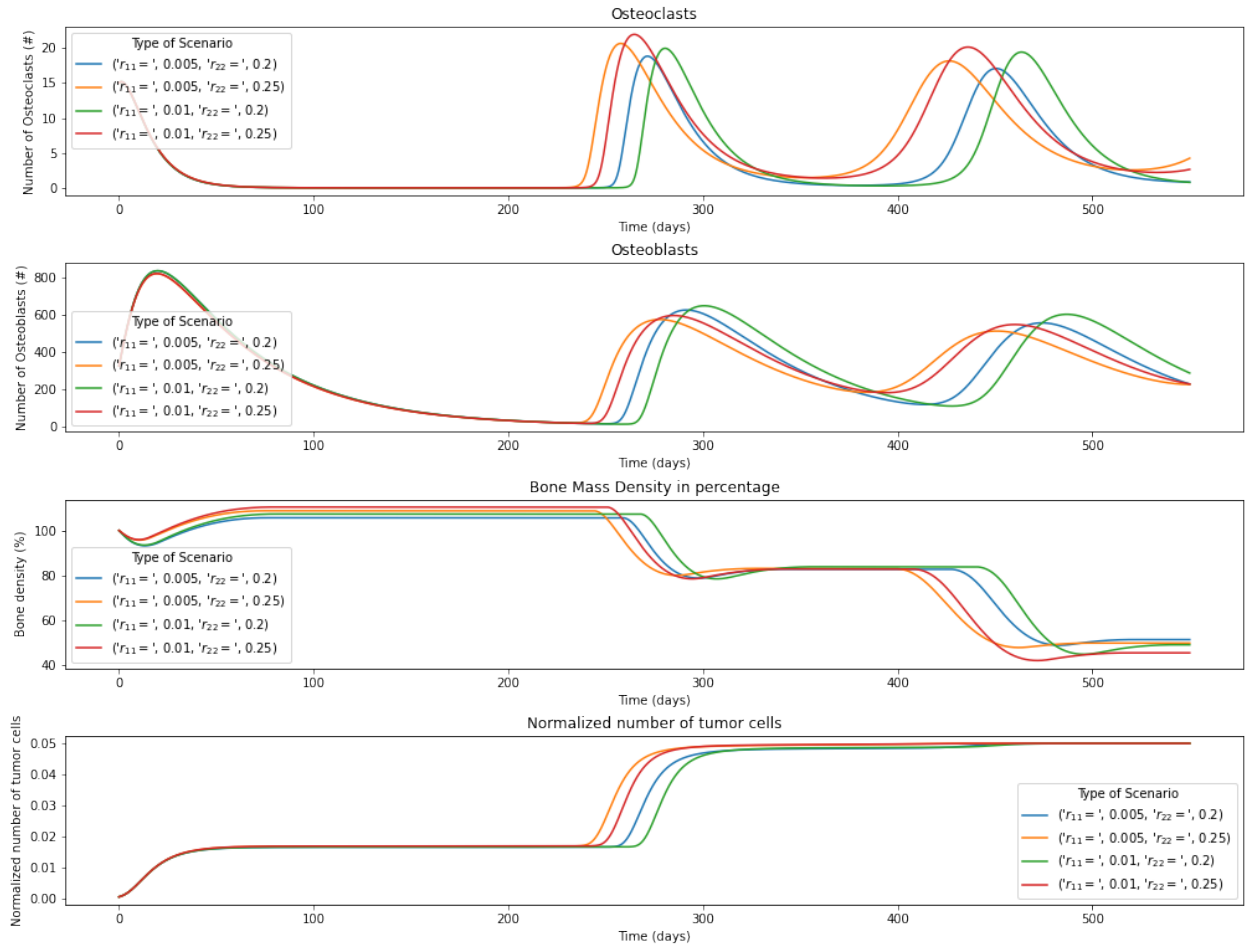
### **3.1.3. Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracrinos y autocrinos**

El tercer modelo, originalmente propuesto por Ayati et al. [Ayati et al., 2010], presentó un comportamiento distintivo y escalonado en sus tres variaciones, los resultados se ilustran en las Figuras **3-8**, **3-9** y **3-10**. Es importante destacar que las tres variantes del modelo exhibieron un comportamiento cíclico.

En la variante Gompertz, se observó un comportamiento puramente osteolítico en todos los escenarios. Esta variante mostró la curva más pronunciada de las tres, caracterizada por un comportamiento escalonado. Por otro lado, las variantes logística y exponencial no presentaron un comportamiento osteolítico; en cambio, mostraron un comportamiento osteoblástico. El crecimiento tumoral en estas variantes también se mostró en forma de escalones.

La Figura **3-8** muestra los resultados obtenidos del Modelo 3 con la variante Gompertz. Este modelo en particular demostró el comportamiento osteolítico más pronunciado entre todos los modelos, como se observó a través del patrón cíclico constante del proceso de remodelación hasta que la masa tumoral alcanzó un plateau. Además, la masa ósea mostró una disminución escalonada en los cuatro escenarios del modelo. Es importante destacar que las variables representadas en los cuatro modelos exhibieron comportamientos similares.

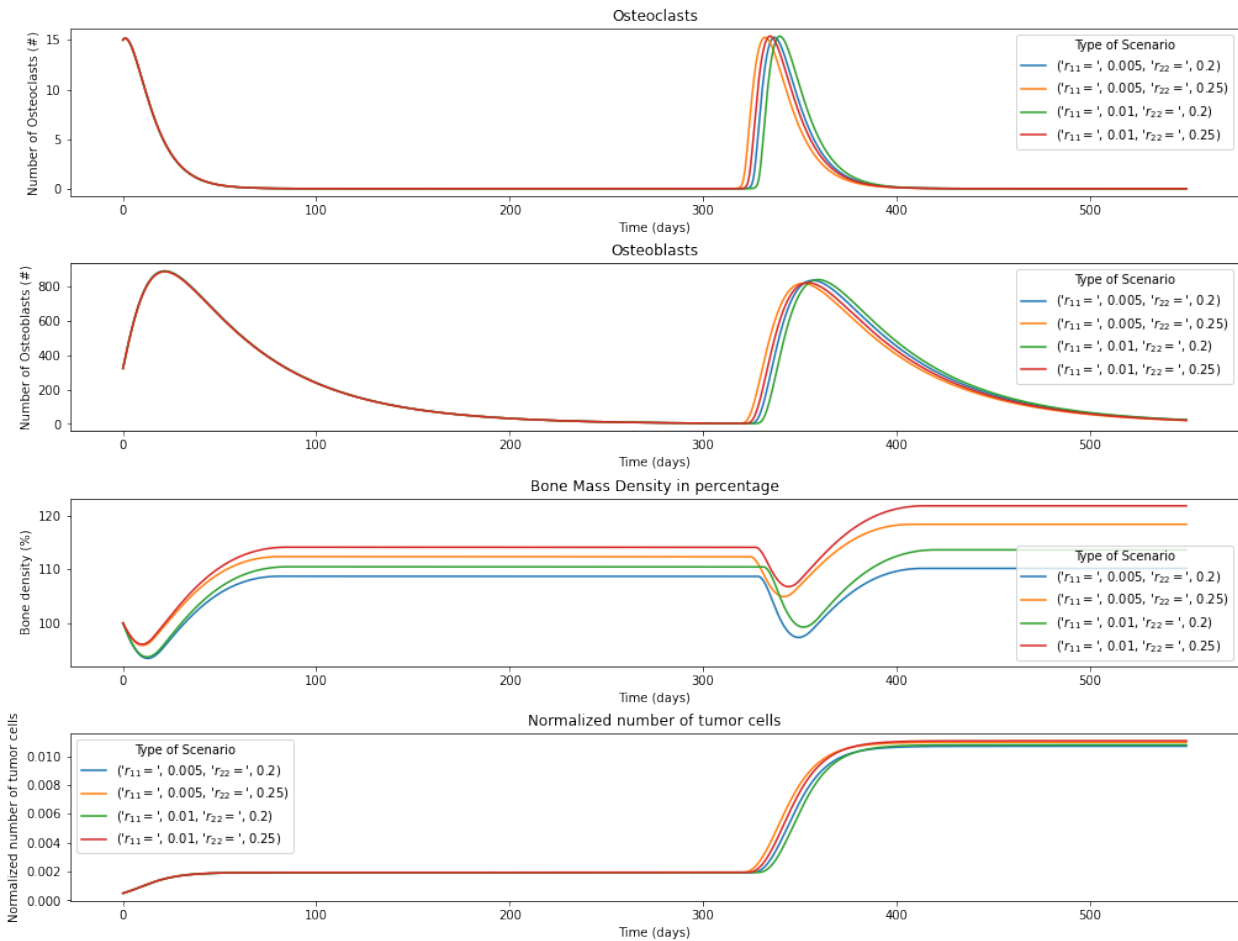
En el inicio de cada ciclo, hubo un rápido aumento en la masa tumoral acompañado de una rápida resorción de la masa ósea, seguido por un período de estabilidad.



**Figura 3-8:** Resultados del tercer modelo acoplado con la función de Gompertz para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$

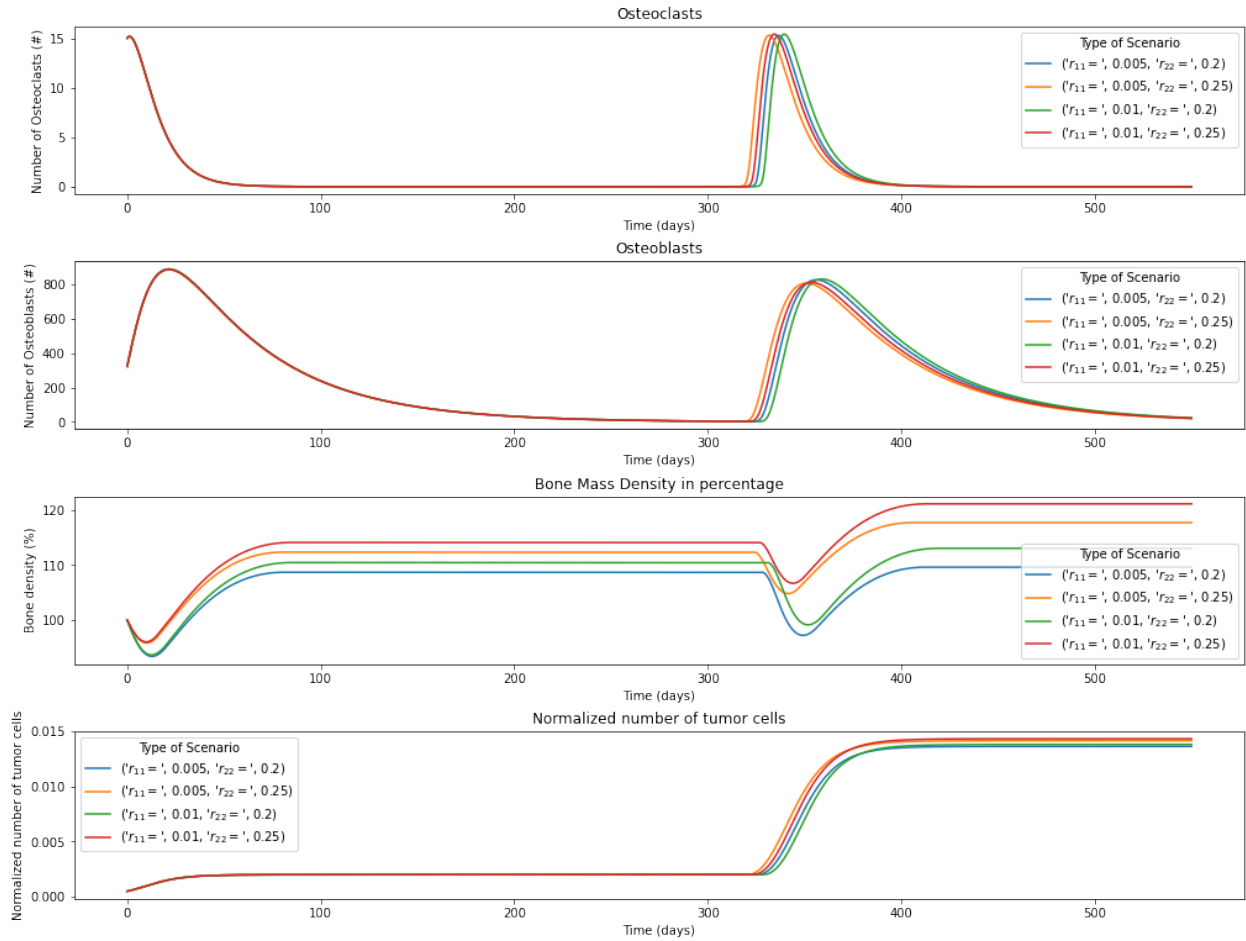
El modelo Gompertz mostró claramente un comportamiento osteolítico en el contexto del mieloma. La masa tumoral siguió un patrón de crecimiento escalonado, alcanzando finalmente la capacidad de carga del sistema. Aunque el proceso de remodelación continuó, el tamaño del tumor llegó a un plateau debido a la naturaleza osteolítica de la densidad ósea, lo que evitó un aumento en la capacidad de carga durante la simulación. En términos de estabilidad y fiabilidad, estos modelos proporcionaron resultados consistentes entre los tres escenarios examinados, especialmente la variante Gompertz para el tipo osteolítico de mieloma. Es relevante mencionar que no se observaron diferencias significativas entre los cuatro escenarios representados. Este tipo de comportamiento se observa comúnmente en la mayoría de los casos de osteo-

sarcoma, ya que esta enfermedad tiende a ser predominantemente osteolítica. Sin embargo, si hay una presencia insuficiente de osteoclastos, el crecimiento tumoral puede no ocurrir [Nørregaard et al., 2021].



**Figura 3-9:** Resultados del tercer modelo acoplado con la función logística para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$

En el Modelo 3, tanto las variantes logística como exponencial mostraron comportamientos similares en todas las variables. Las Figuras 3-9 y 3-10 representan los resultados de estos modelos. Los resultados obtenidos demostraron una tendencia osteoblástica, caracterizada por una ligera disminución inicial en la masa ósea, seguida de un rápido aumento. Al mismo tiempo, la masa tumoral experimentó un crecimiento impulsado por todo el sistema. Es importante destacar que los cuatro escenarios de los modelos arrojaron resultados casi idénticos, sin observarse diferencias significativas, especialmente



**Figura 3-10:** Resultados del tercer modelo acoplado con la función exponencial para crecimiento tumoral con  $\sigma = 0,05$

en términos de masa tumoral.

En las variantes logística y exponencial del tercer modelo, la capacidad de carga no fue alcanzada por la población de células tumorales. Esto se debe al límite superior aumentado debido al comportamiento osteoblástico que se observa en la densidad de células óseas en el contexto del cáncer. Como resultado, la población tumoral dejó de crecer, ya que los ciclos de remodelación llegaron a su fin.

### 3.1.4. Discusión General

Los resultados mostraron el comportamiento esperado para el crecimiento tumoral. En los nueve modelos, el crecimiento tumoral fue influenciado di-



rectamente por el proceso de remodelación. Esta retroalimentación mutua entre el proceso de remodelación y el crecimiento tumoral no solo provocó que las curvas tumorales cesaran su crecimiento, sino que también llevó al proceso de remodelación a alcanzar un punto de estancamiento, lo que resultó en que las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos disminuyeran a cero.

La mayoría de los modelos exhibieron principalmente un comportamiento osteolítico, con la excepción del Modelo 1 en el escenario 7, donde la densidad de masa ósea alcanzó niveles tan altos como el 140 %. En este escenario específico, el tumor alcanzó la capacidad de carga del sistema, como se denota por el valor matemático máximo posible de  $D = 1$ . Sin embargo, la mayoría de los modelos también mostraron tendencias osteoblásticas, lo que concuerda con las evidencias biológicas naturales. Los modelos que incorporaron la variación Gompertz demostraron una predisposición hacia el comportamiento osteolítico. La repentina interrupción del ciclo de remodelación y el rápido crecimiento de la masa tumoral son consistentes con casos clínicos, donde las células tumorales interrumpen todo el ciclo de remodelación, lo que lleva a un efecto de círculo vicioso” [Nørregaard et al., 2021].

La rápida expansión de la masa tumoral está estrechamente vinculada al ciclo de remodelación. Estos modelos demuestran consistentemente que un aumento en el número de osteoclastos (OC) no solo resulta en una disminución de la masa ósea, sino que también desencadena un rápido aumento en la masa tumoral. Esta observación concuerda con experimentos in vivo realizados en osteosarcoma, que han establecido que una reducción en la población de osteoclastos conduce a un crecimiento más lento de la masa tumoral. Estos hallazgos sugieren el potencial de un enfoque de tratamiento que apunte a la población de OC, ofreciendo una prometedora vía para la intervención terapéutica en pacientes. Ciertos experimentos, que incluyen el uso de tratamientos como OPG o RANK-Fc, han logrado reducir el número de células osteoclásticas, proporcionando protección contra lesiones óseas líticas inducidas por tumores [Honore et al., 2000, Navet et al., 2018, Lamoureux et al., 2007, Lamoureux et al., 2008].

Sin embargo, los datos in vivo solo están disponibles para los primeros días de

crecimiento, lo que representa la tendencia del sistema a crecer rápidamente al comienzo del ciclo. En la Figura **3-11**<sup>1</sup>, los gráficos A a D representan datos in vivo donde el tumor crece con un comportamiento similar a los descritos por los modelos mostrados en las Figuras **3-2** a **3-10**. El comportamiento crítico es el crecimiento rápido de la masa tumoral que se asocia con el inicio de los ciclos de remodelación. El plateau mostrado en las simulaciones no es claramente visible en los gráficos de crecimiento tumoral de los modelos in vivo, ya que estos modelos se realizan solo por un período de tiempo relativamente corto. Por esta razón, para validar los modelos matemáticos e incluso seleccionar el más preciso, se necesitan más datos in vivo.

Estos modelos proporcionan ideas sobre la interacción entre el crecimiento tumoral y el proceso de remodelación llevado a cabo por la unidad multicelular básica (BMU, por sus siglas en inglés). La simplicidad de las funciones utilizadas para el crecimiento tumoral permite la versatilidad y robustez de los modelos desarrollados, lo que permite la integración de términos adicionales que representan otros factores que influyen tanto en el tumor como en el proceso de remodelación. La elección del modelo más útil depende del tipo específico de cáncer diagnosticado en el paciente. Por ejemplo, el Modelo 2 con funciones exponenciales y logísticas para el tumor puede ser más relevante para el cáncer de mama, mientras que el modelo 1 y las representaciones Gompertz pueden ser más apropiados para patologías con un comportamiento más osteolítico. En el caso de tumores agresivos con comportamiento osteolítico, el modelo propuesto por Ayati et al. [Ayati et al., 2010] puede proporcionar una comprensión más profunda del comportamiento futuro de la patología. Los osteocitos juegan un papel crucial en mantener el equilibrio entre los osteoclastos y los osteoblastos, ya que coordinan la respuesta osteogénica a la fuerza mecánica durante el proceso de remodelación. Sin embargo, to-

---

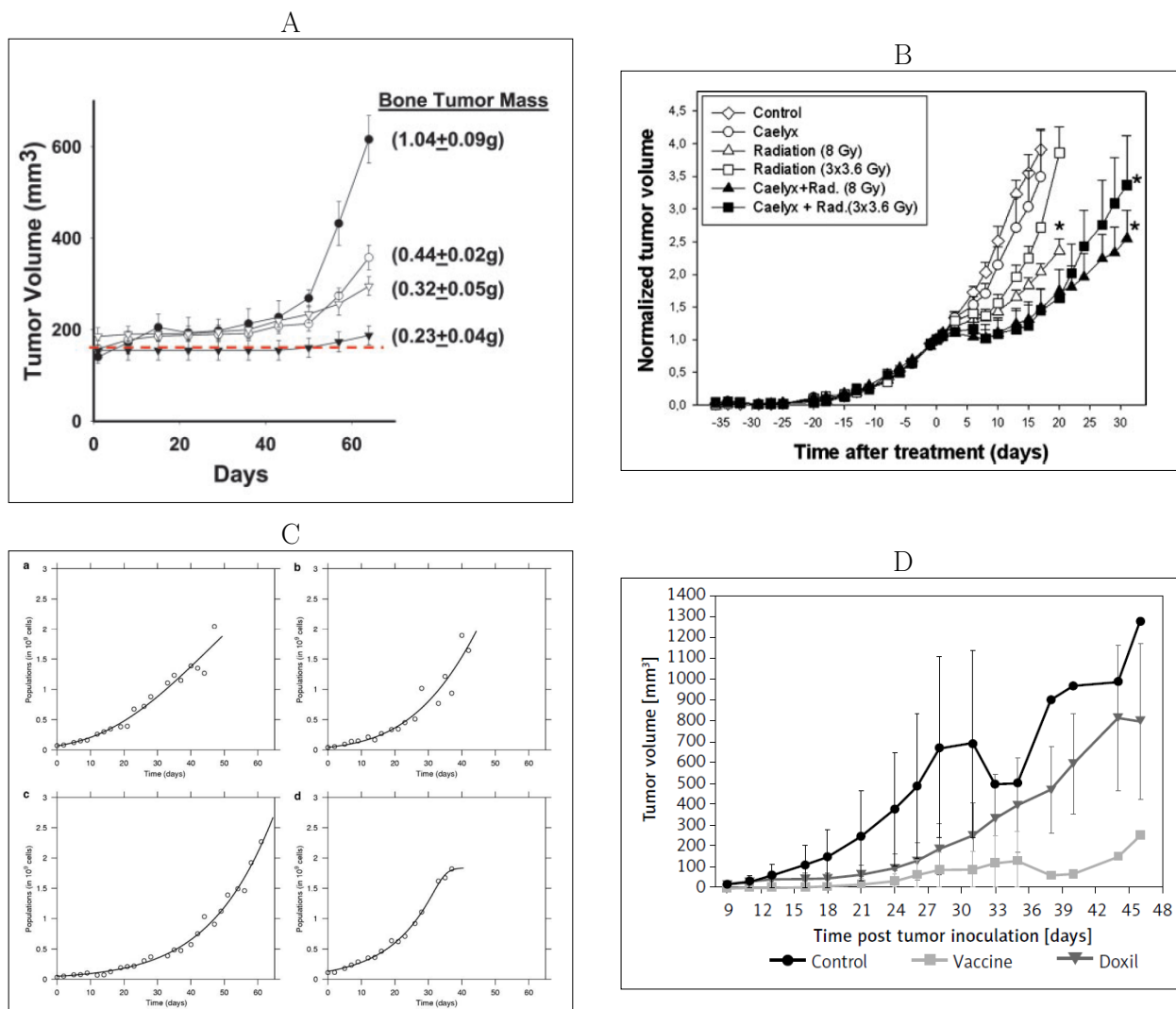
<sup>1</sup>Se presentan modelos in vivo de diferentes estudios presentados en la literatura. A. Curvas de crecimiento tumoral para modelo intra-óseo de SCID-humano. Los casos de control en puntos negros. (●)[Cher et al., 2003]. B. Crecimiento del tumor normalizado al volumen del tumor en ratones, control representado con diamantes ◇ [Davies et al., 2004]. C. Crecimiento in vivo de xenoinjertos de tumores de mieloma en ratones. (a. y b. paneles datos ajustados con el modelo Gompertz, c. y d. datos ajustados con el modelo logístico. [Dingli et al., 2009]. D. Crecimiento del tumor en ratones, control representado con puntos negros. ●[Montazi-Borojeni et al., 2019]

davía existe una falta de información sobre las acciones anabólicas de la vía de señalización Wnt en el hueso [Atkinson and Delgado-Calle, 2019]. Por lo tanto, es posible mejorar los modelos actuales incorporando el papel de los osteocitos en el proceso de remodelación, especialmente en presencia de una masa tumoral. Comprender el comportamiento patológico tanto del proceso de remodelación como del crecimiento tumoral es esencial, ya que la integración de diversos factores que representan tratamientos puede servir como una herramienta valiosa para tomar decisiones informadas adaptadas a la condición específica de cada paciente.

Un desafío significativo es incorporar los efectos de la geometría ósea y las cargas mecánicas. La estructura tridimensional y el entorno mecánico del hueso desempeñan un papel vital tanto en la progresión del tumor como en la remodelación ósea. Tomar en cuenta la compleja geometría del tejido óseo, incluidas las regiones trabeculares y corticales, y considerar la influencia de las fuerzas y tensiones mecánicas en el comportamiento del tumor y las células óseas proporcionará una representación más realista del sistema. Esta integración de la geometría y las cargas mecánicas en el modelo mejorará nuestra comprensión de cómo el crecimiento tumoral y el proceso de remodelación ósea se ven influenciados por el entorno mecánico local.

Además, incorporar alteraciones en las propiedades mecánicas plantea otro desafío de modelado. Los cambios inducidos por el tumor en las propiedades mecánicas del hueso, como la rigidez y la resistencia, pueden afectar significativamente el proceso de remodelación y el comportamiento del tumor. Capturar estas alteraciones y su retroalimentación en el crecimiento tumoral y el proceso de remodelación ósea requiere una caracterización precisa de la interfaz tumor-hueso y las propiedades mecánicas tanto del hueso sano como del enfermo. Abordar estos desafíos nos permitirá simular de manera más completa la interacción dinámica entre el tumor y el proceso de remodelación ósea.

Como se mencionó previamente, tanto el crecimiento del tumor como el proceso de remodelación están sujetos a múltiples factores de influencia. Este estudio presentó diversas variaciones del modelo para explorar cómo ambos



**Figura 3-11:** Resultados de Modelos In-vivo.

procesos se ven afectados. No obstante, el modelo actual tiene limitaciones debido a la falta de consideración de condiciones presentes en casos clínicos reales. Se requiere una investigación adicional para mejorar estos modelos y convertirlos en herramientas funcionales capaces de predecir el comportamiento y también incorporar técnicas de tratamiento reales utilizadas en la práctica médica. Otra área de mejora en los modelos existentes es la inclusión de los hábitos de los pacientes. Es fundamental considerar que los hábitos contribuyen a aproximadamente el 30% de las principales causas de muerte entre los pacientes diagnosticados [Ferlay et al., 2018]. Al integrar estos

factores en los modelos, se obtendría una comprensión más completa de la enfermedad y se podrían realizar predicciones e intervenciones más precisas.

## 4 Crecimiento de Tumor para ciclo de remodelación ósea: Un enfoque 2D.

En este tercer capítulo se presenta el modelo y los resultados del proceso de remodelación ósea acoplado con un modelo de autómata celular para crecimiento tumoral aplicado en una geometría 2D. En el ciclo de remodelación ósea es un proceso complejo en el que intervienen diversos tipos de células que trabajan en conjunto. Esta interacción está influenciada por una variedad de factores, tanto internos como externos, que incluyen condiciones mecánicas y biológicas que afectan el tejido óseo. Los estímulos mecánicos activan el ciclo de remodelación a través de la detección de los osteocitos. Por otro lado, las condiciones biológicas pueden estar relacionadas con estados patológicos, regulaciones hormonales o intervenciones externas que impactan en las vías de señalización celular.

El modelo propuesto en este capítulo se basa en el modelo de Komarova [Komarova et al., 2003a] e incorpora un término relacionado con el daño del tejido óseo y la influencia de los osteocitos en el proceso de remodelación. Este daño puede ser causado por factores mecánicos, como en el caso de tumores metastásicos en el cáncer, o por factores biológicos, como la deregulación hormonal que se observa en el mieloma óseo y otras enfermedades. Por lo tanto, el modelo consta de tres componentes principales: osteoblastos, osteoclastos y tejido óseo, que representan las células clave involucradas en el proceso de remodelación; un parámetro que induce el daño del tejido; y la distribución en 2D de estos componentes en una geometría definida.

El modelo se formula en una geometría en dos dimensiones, donde se calcula la masa ósea y el número de osteocitos, osteoclastos y osteoblastos para cada punto espacial. El daño biológico se induce en un punto espacial específico, lo

que provoca la interrupción del ciclo de remodelación a medida que el daño aumenta con el tiempo.

El comportamiento biológico del proceso de remodelación se describe matemáticamente mediante un conjunto de cuatro ecuaciones diferenciales acopladas que representan los osteocitos ( $x_0$ ), los osteoclastos ( $x_1$ ), los osteoblastos ( $x_2$ ) y la masa ósea ( $z$ ). Estas ecuaciones planteadas en este tercer capítulo integran la interacción de los osteocitos. Las ecuaciones de gobierno se aplican a cada elemento de la geometría en dos dimensiones ( $\mathbf{x}$ ) en cualquier momento dado ( $t$ ) (ecuación 4-1) [Komarova et al., 2003a].

$$\begin{cases} \frac{dx_0}{dt} = \alpha_0 x_0^{g_{00}} x_1^{g_{10}} x_2^{g_{20}} - \beta_0 x_0 & (4-1a) \\ \frac{dx_1}{dt} = C_{BMU} \alpha_1 x_0^{g_{01}} x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \beta_1 x_1 & (4-1b) \\ \frac{dx_2}{dt} = C_{BMU} \alpha_2 x_0^{g_{02}} x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \beta_2 x_2 & (4-1c) \\ \frac{dz}{dt} = k_0 y_0 - k_1 y_1 + k_2 y_2 & (4-1d) \end{cases}$$

A las ecuaciones 2-1 son modificadas para llegar al conjunto de ecuaciones 4-1. Se agrega una ecuación para la interacción de los osteocitos, representados por  $x_0$ , junto con los factores paracrinos  $g_{01}$ ,  $g_{02}$  de los osteocitos con los osteoclastos y osteoblastos, respectivamente. El factor autocrino  $g_{00}$  de los osteocitos y los factores apracrinos de los osteoclastos y osteoblastos con los osteocitos  $g_{01}$  y  $g_{02}$ , respectivamente. Además, se agrega el factor  $C_{BMU}$  que acopla la relación de los osteocitos, osteoblastos y osteoclastos a través de la ecuación 4-3:

$$C_{BMU} = \begin{cases} C, & \text{si } \frac{U}{U_{ref}} x_0 > W \\ 0, & \text{De otra forma} \end{cases} \quad (4-2)$$

La constante  $C$  representa el nivel de actividad de la Unidad Multicelular Básica (BMU) en términos de integración y funcionamiento.  $U$  denota el nivel mecánico de estímulos en los osteocitos (un término multiplicativo a  $x_0$ ),

mientras que  $U_{ref}$  es un valor de referencia que representa la carga mecánica requerida para mantener la actividad de la BMU. La relación completa debe superar el umbral de energía  $W$  para que la BMU funcione adecuadamente. Los osteocitos muestran una interacción sincronizada con los osteoclastos y los osteoblastos después de detectar estímulos mecánicos o señales biológicas. Desempeñan un papel crucial en la regulación de la masa ósea total según las condiciones prevalecientes, participando en la producción de osteoprotegerina (OPG) y el ligando del activador del factor nuclear (RANKL). Los osteocitos constituyen aproximadamente el 90% al 95% del tejido óseo en la matriz ósea. El factor de escala  $\alpha_0$  en la ecuación 4-1 corresponde a los estímulos recibidos por una fuente externa que actúa sobre los osteocitos. Este factor se comporta de acuerdo a la ecuación 4-3.

$$\alpha_0 = k \cdot f_D \cdot \frac{U}{U_{ref}} \quad (4-3)$$

En la ecuación 4-3, el coeficiente de escala  $\alpha_0$  para los osteocitos es proporcional a la relación entre la energía de la carga mecánica y el valor de referencia  $\frac{U}{U_{ref}}$ . Este término en la ecuación 4-3 determina cómo varía la población de osteocitos, si crece, disminuye o se mantiene estable. El valor  $k$  representa la capacidad máxima de carga de la matriz ósea en un momento dado. El factor  $f_D$  se refiere al factor de daño y se calcula mediante la ecuación 4-4:

$$f_D = \begin{cases} f, & \text{si } \widehat{D}(\mathbf{x}, t, \hat{\beta}_1) < d \\ 0, & \text{De otra forma} \end{cases} \quad (4-4)$$

El factor  $f_D$  determina si el osteocito está operando en la BMU o ha sido afectado por daño. La variable  $d$  representa el umbral de daño que el osteocito puede soportar antes de colapsar. Por otra parte,  $\beta_0$  indica la tasa de eliminación de los osteocitos y se define mediante la ecuación 4-5:

$$\beta_0 x_0 = k \quad (4-5)$$



Se puede observar que los osteocitos tienen un efecto directo sobre las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos. Sin embargo, no ocurre lo contrario, ya que los osteocitos solo son influenciados por estímulos externos y su propia población. Por lo general, los osteocitos promueven la producción de RANKL para activar nuevas células después de experimentar apoptosis debido a factores externos, ya sean mecánicos o biológicos [Schaffler and Kennedy, 2012, Gu et al., 2006].

Se usan el mismo procedimiento del capítulo 1 para obtener tres modelos diferentes. Para el modelo 1, se analiza el escenario 1 por su comportamiento osteolítico. El segundo modelo se utilizan los factores paracrinos del factor representando el daño del tumor de tal forma que se obtenga un comportamiento osteoblástico. Y por último se realiza el mismo procedimiento basado en el modelo de Ayati et al. [Ayati et al., 2010], modificando los factores paracrinos entre osteoclastos y osteoblastos. Además de esto la influencia de los osteocitos a la masa de tejido óseo está dada por  $y_0 = C_{BMU} - c$ , en donde  $c$  es el valor fisiológico de referencia. Mientras que el efecto de los osteoclastos y osteoblastos se calcular de acuerdo a las expresiones dadas en el ecuaciones 2-1.

#### 4.1. Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población

Se obtiene el sistema de ecuaciones de gobierno para los osteoclastos y osteoblastos en la ecuación 4-6, basado en los modelos desarrollados en [?, Komarova et al., 2003a]:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = C_{BMU} \widehat{\alpha_1(D_b)} x_0^{g_{01}} x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \widehat{\beta_1(D_b)} x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = C_{BMU} \widehat{\alpha_2(D_b)} x_0^{g_{02}} x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \widehat{\beta_2(D_b)} x_2 \end{array} \right. \quad (4-6a)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = C_{BMU} \widehat{\alpha_1(D_b)} x_0^{g_{01}} x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} - \widehat{\beta_1(D_b)} x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = C_{BMU} \widehat{\alpha_2(D_b)} x_0^{g_{02}} x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} - \widehat{\beta_2(D_b)} x_2 \end{array} \right. \quad (4-6b)$$

A partir de los resultados obtenidos en el modelo 1 del Capítulo 1 se toma el escenario 1 ya que este describe un comportamiento osteolítico. En el es-

cenario 1, los valores de  $\alpha_1$  y  $\beta_1$  se representan como  $\frac{()}{1-D_b}$ , lo que implica un aumento en los factores de producción y eliminación de los osteoclastos, resultando en una mayor cantidad de células activas en el ciclo de remodelación. Por otro lado, los valores de  $\alpha_2$  y  $\beta_2$  se expresan como  $()(1 - D_b)$ , lo que indica una disminución tanto en los factores de producción como de eliminación, lo que conlleva a una menor cantidad de células activas en el ciclo de remodelación [?]. Este desbalance representa un comportamiento osteolítico en el modelo. Cabe recordar el parámetro de daño  $D_b$  se encuentra en el rango de cero a uno ( $0 \leq D_b < 1$ ). Las ecuaciones para los factores se muestran en 4-7:

$$\left\{ \begin{array}{l} \widehat{\alpha_1(D_b)} = \frac{\alpha_1}{(1 - D)} \\ \widehat{\alpha_2(D_b)} = \alpha_2(1 - D) \\ \widehat{\beta_1(D_b)} = \frac{\beta_1}{(1 - D)} \\ \widehat{\beta_2(D_b)} = \beta_2(1 - D) \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (4-7a) \\ (4-7b) \\ (4-7c) \\ (4-7d) \end{array}$$

El estado estable de este modelo está descrito en las ecuaciones 2-10.

## 4.2. Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término

La inclusión del daño inducido como un factor multiplicativo en la parte de producción de las ecuaciones diferenciales de los osteoclastos y osteoblastos refleja los efectos del daño biológico (como tumores o regiones necróticas) y también la influencia de las vías de señalización paracrinas debido a anomalías hormonales o metabólicas. Las ecuaciones para este modelo se encuentran representadas en las ecuaciones 4-8.

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = C_{BMU}\alpha_1 x_0^{g_{01}} x_1^{g_{11}} x_2^{g_{21}} D_b^{g_{d1}} - \beta_1 x_1 \\ \frac{dx_2}{dt} = C_{BMU}\alpha_2 x_0^{g_{02}} x_1^{g_{12}} x_2^{g_{22}} D_b^{g_{d2}} - \beta_2 x_2 \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (4-8a) \\ (4-8b) \end{array}$$

n las ecuaciones 4-8a y 4-8b, se incorpora el efecto paracrino del daño en los osteoclastos y osteoblastos a través de los términos  $g_{d1}$  y  $g_{d2}$ , respectivamente. Estos términos representan las potencias de  $D_b$ , el factor multiplicativo del daño inducido, que influye tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos. Los puntos de equilibrio para estas ecuaciones, están dados por 2-17

### 4.3. Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracrinos y autocrinos

Este modelo se basa nuevamente en el modelo desarrollado por Ayati et al. [Ayati et al., 2010], modificando los factores paracrinos para incluir el efecto de daño biológico por la presencia de la masa tumoral. Las ecuaciones se modifican según el conjunto de ecuaciones 4-9:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{dt} = C_{BMU}\alpha_1 x_0^{g_{01}} x_1^{g_{11}(D_b)} x_2^{g_{21}(D_b)} - \beta_1 x_1 & (4-9a) \\ \frac{dx_2}{dt} = C_{BMU}\alpha_2 x_0^{g_{02}} x_1^{g_{12}(D_b)} x_2^{g_{22}(D_b)} - \beta_2 x_2 & (4-9b) \end{cases}$$

En donde las expresiones para los efectos paracrinos y autocrinos están dadas por el conjunto de ecuaciones 4-10:

$$\begin{cases} g_{11}(D_b) = g_{11}(1 + r_{11}D_b) & (4-10a) \\ g_{21}(D_b) = g_{21}(1 + r_{21}D_b) & (4-10b) \\ g_{12}(D_b) = g_{12}(1 + r_{12}D_b) & (4-10c) \\ g_{22}(D_b) = g_{22}(1 + r_{22}D_b) & (4-10d) \end{cases}$$

En esta expresión  $r_{ij}$  es el acoplamiento entre el tumor t los osteoclastos u osteoblastos. El estado estable está dado por las ecuaciones 2-20.

### 4.4. Crecimiento Tumoral

El propósito de estos modelos es comprender cómo la masa tumoral (representada por el término  $D_b$ ) afecta a la geometría en su totalidad a través

de un factor biológico, con dichos efectos propagándose gradualmente con el tiempo de célula en célula. Para simular el comportamiento de crecimiento en la geometría 2D y observar su impacto en el tiempo y espacio en el ciclo de remodelación (específicamente cómo la “corrupción” de las células óseas afecta las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos), se implementa la teoría del autómata celular. Esta teoría, inicialmente desarrollada por Ulam et al. [Ulam et al., 1952, Von Neumann et al., 1951], y posteriormente aplicada por Deutch et al. [Deutsch et al., 2004] en modelos de crecimiento tumoral, ha sido ampliamente utilizada en varios estudios debido a su gran potencial para integrar tanto la evolución temporal como el crecimiento espacial [Valentim et al., 2023, Wozniak and Giabbanelli, 2021, Arias Moreno, 2011].

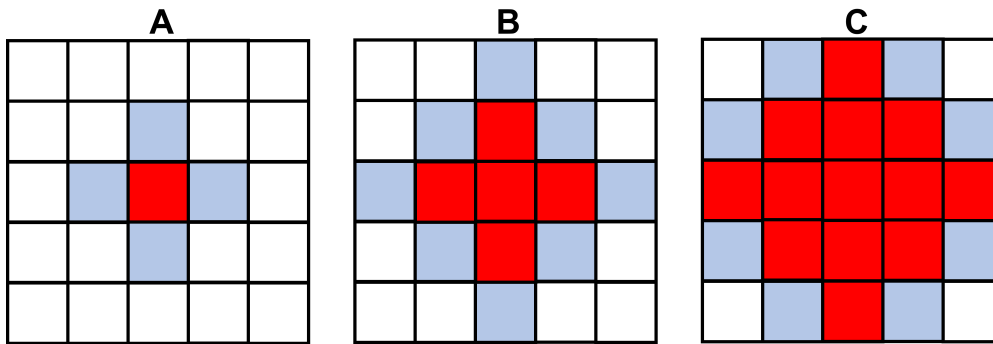
La geometría espacial consiste en una malla regular de elementos cuadrados, donde cada elemento representa una unidad celular. Para modelar la evolución del tumor, adoptamos un enfoque de vecindad de von Neumann con una sola unidad celular como punto de inicio. La evolución del tumor a lo largo del tiempo se muestra en la Figura 4-1. Esto implica un proceso de proliferación, donde solo las células disponibles (no “corrompidas”) pueden servir como posibles direcciones para el crecimiento tumoral, y estas células deben estar ortogonalmente adyacentes a la célula ya corrompida.

Si el tumor alcanza un límite, se considera un límite fijo, lo que impide un mayor crecimiento del tumor más allá de ese punto. Como resultado, la capacidad máxima del sistema está determinada por la geometría inicial. Cada modelo tiene un período de tiempo en el que el tumor no crece. Después de un cierto número de iteraciones ( $\Delta_t$ ), el autómata celular se activa y crece, como se muestra en la Figura 4-1<sup>1</sup>. Todos los modelos tiene  $\Delta_t = 125$  días.

---

<sup>1</sup>Esta figura ilustra el modelo de autómata celular utilizado en este estudio. La geometría en 2D está dividida en elementos cuadriláteros, cada uno representando una unidad celular. Las células afectadas por el tumor se muestran en rojo, lo que se refleja en la modificación de las ecuaciones que rigen el sistema, al introducir el parámetro de daño  $D_b$ . En la imagen A, se presentan las condiciones iniciales después de haber inducido el daño biológico. Después de un período de tiempo  $\Delta_t$ , el daño aumenta siguiendo la condición de crecimiento de von Neumann, lo que da lugar a la geometría representada en la imagen B. Luego de completar  $\Delta_t$ , el tumor comienza a crecer, resultando en la geometría representada en la imagen C. Este proceso continúa durante toda la simulación desde el punto inicial del daño biológico inducido.

Este comportamiento permite que el ciclo de remodelación y las poblaciones de osteocitos, osteoclastos y osteoblastos se desarrollen con el tiempo antes de que el tumor crezca, afectando eventualmente toda la geometría.



**Figura 4-1:** Modelo de autómatas celular.

La Figura 4-1 muestra el crecimiento del tumor mediante un autómatas celular que sigue la restricción de crecimiento de von Neumann. Este esquema proporciona una representación general de cómo evolucionará el tumor con el tiempo, determinando si el elemento adyacente a uno ya dañado está disponible. Cada célula inicia la simulación con el ciclo de remodelación regulado por las ecuaciones 4-1. Cuando recibe el daño (representado por el elemento en rojo donde se encuentra el tumor), las ecuaciones de gobierno iniciales 4-1 se modifican con las ecuaciones 4-6, 4-8, y 4-9 para el primer, segundo y tercer modelo, respectivamente.

## 4.5. Implementación Computacional

El modelo se desarrolla en una geometría bidimensional donde se realiza el ciclo de remodelación para cada punto espacial y paso de tiempo. Para llevar a cabo este cálculo, se emplea el Método de Elementos Finitos, y cada elemento se representa como un cuadrilátero bilineal. En este contexto, se implementa el modelo biológico mencionado previamente en cada elemento discretizado, y las ecuaciones diferenciales ordinarias se resuelven mediante el método de Runge-Kutta de cuarto orden.

El ciclo de remodelación se activa en diferentes momentos en toda la geometría para evitar un comportamiento sincronizado que podría causar períodos de debilitamiento de la estructura ósea (resorción) seguidos de periodos de mayor fortaleza (deposición) [Datta et al., 2008]. Para lograr esto, se ajustan las condiciones biológicas iniciales en cada elemento de acuerdo con el momento de activación deseado. A los 1000 días de simulación, todas las Unidades Multicelulares Básicas (BMUs) están activas en la malla completa, aunque la simulación se extiende hasta los 6000 días. El intervalo de tiempo utilizado es de 1 día ( $\Delta t = 1$  día), basado en el análisis realizado por Ramtani et al. [?], y el tamaño de cada elemento se establece en  $h = 2mm$ , en concordancia con el análisis de Garzon et al. [Garzón-Alvarado, 2012].

El algoritmo utilizado para el modelo se muestra en la figura 4-2<sup>2</sup>, donde se lleva a cabo el ciclo completo para cada elemento espacial de la geometría.

La estructura geométrica del modelo consiste en un cuadrado de 0.1m por 0.1m, dividido en elementos cuadriláteros que forman una malla estructurada. Esta configuración, utilizada en estudios previos con similitudes, permite comparar modelos de remodelación ósea desarrollados bajo diferentes enfoques y condiciones, ya que se asemeja a estructuras arbóreas. La malla en esta geometría específica cuenta con 2601 nodos y 2500 elementos. Es importante destacar que en este modelo no se aplican cargas externas que actúen como estímulos, lo que permite simular el comportamiento óseo en ausencia de fuerzas externas.

Las condiciones iniciales para las poblaciones celulares se establecieron de acuerdo con investigaciones previas, asignando valores específicos para los osteocitos, osteoclastos, osteoblastos y la masa ósea en cada elemento de la geometría antes de los primeros 1000 días de la simulación. A partir de ese

---

<sup>2</sup>Esta figura representa el algoritmo implementado en el modelo computacional. El núcleo del proceso de remodelación se muestra en color rojo, donde los osteocitos, osteoclastos, osteoblastos y tejido óseo interactúan y se desarrollan a lo largo del tiempo. Estas ecuaciones gobiernan cada elemento de la geometría. Las condiciones iniciales están configuradas para las cuatro poblaciones de células en color amarillo. Después de inicializar todas las variables y simular el tiempo para el crecimiento del tumor, se induce el daño periódicamente con intervalos de  $\Delta t$ , siguiendo el modelo de autómatas celulares en color azul. Se calcula el ciclo de remodelación y el daño resultante en color verde, lo que afecta al aumento o disminución de la masa ósea en toda la geometría en color negro. Una vez que se completa este ciclo, se repite a lo largo del tiempo para cada paso de la simulación.

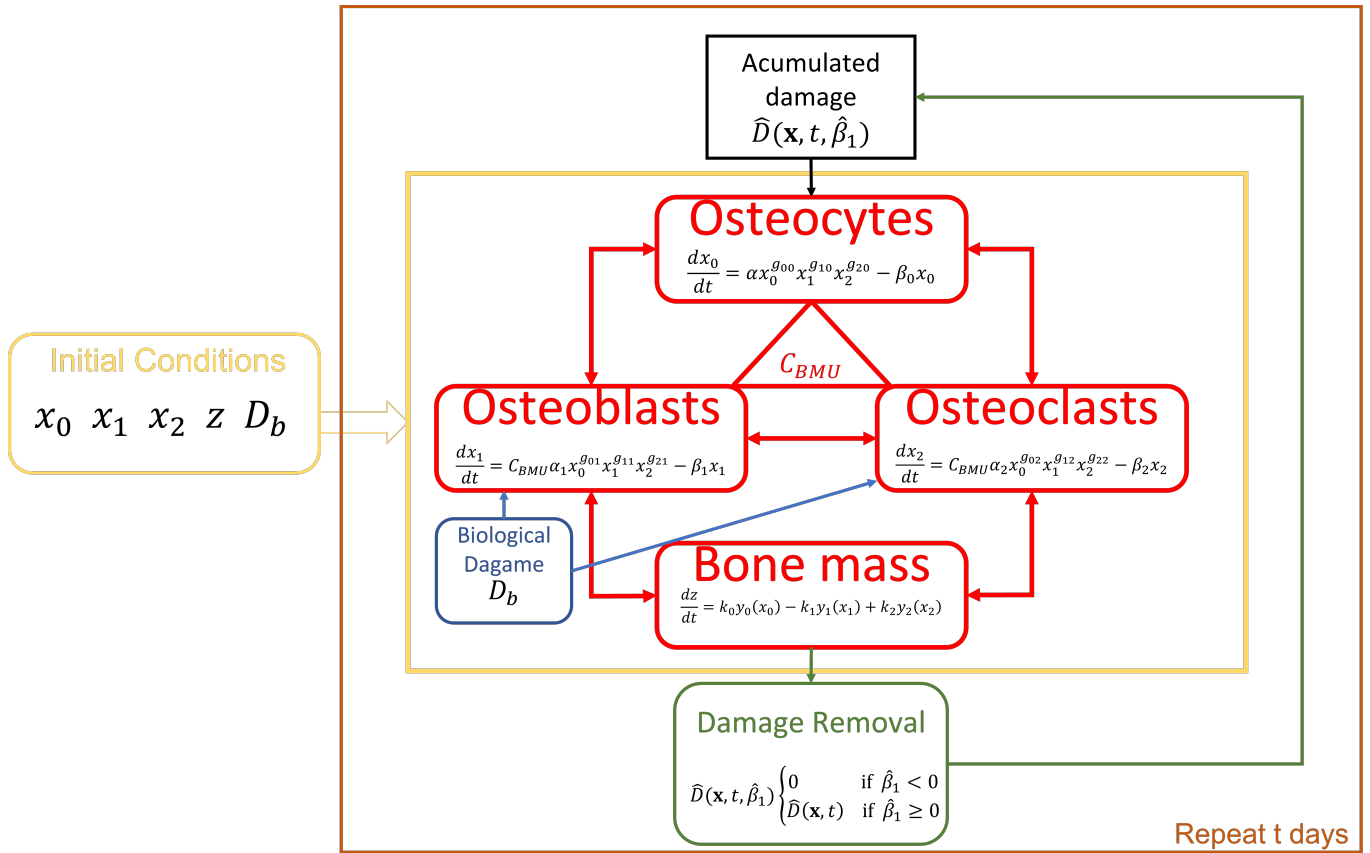


Figura 4-2: Algoritmo para implementación de modelos.

punto, se inicia la integración para la Unidad Multicelular Básica (BMU).

El daño inducido se incorporó en un elemento específico de la geometría en el día 1500, representado por el parámetro  $D_b = 0,4$ . Los parámetros fisiológicos para el proceso de remodelación ósea se tomaron de estudios ampliamente reconocidos en la literatura. Estos parámetros son cruciales para los resultados del modelo, ya que influyen directamente en el proceso de remodelación ósea.

La Figura 4-3 muestra la configuración geométrica de los modelos computacionales. Se presentan tres modelos diferentes: el primer modelo 4-6 tiene el daño inducido en el elemento número 1124, el segundo modelo 4-8 tiene el mismo elemento inicial para el número 1124, y el tercer modelo 4-9 tiene el daño inducido en el elemento 2119. Esto se representa gráficamente en la Figura 4-3. Todos los valores de los parámetros utilizados en estos modelos se encuentran detallados en la Tabla 2-3.

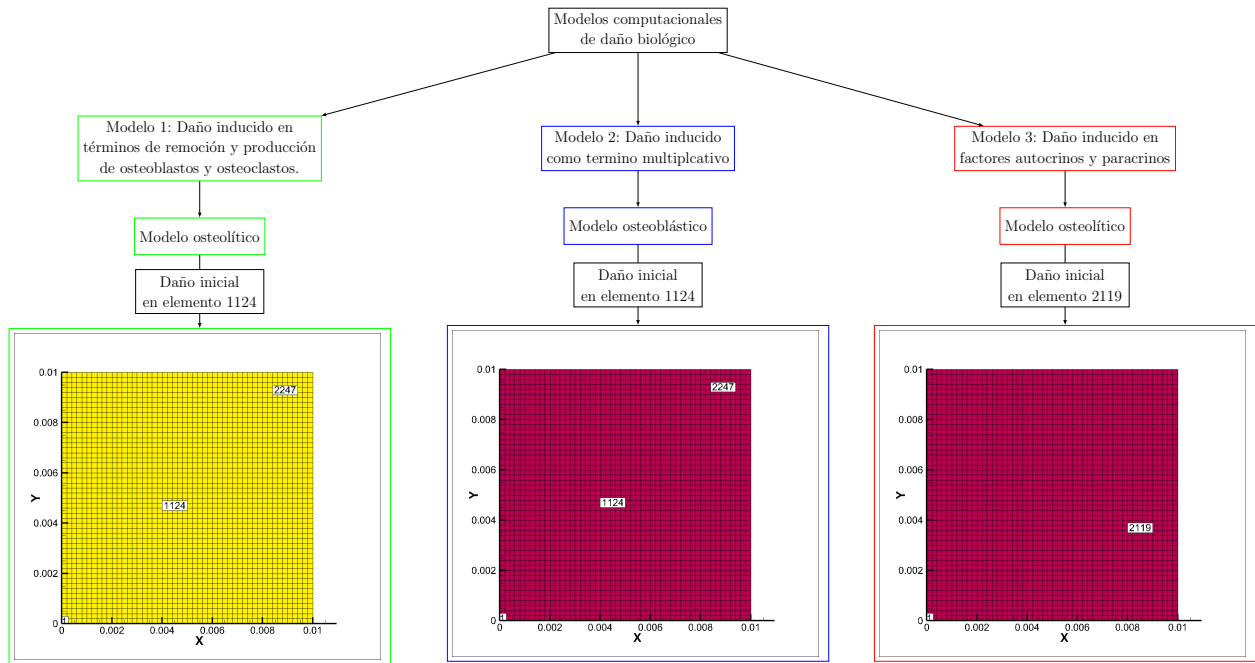


Figura 4-3: Modelos desarrollados en el tercer capítulo y nodo inicial de daño.

## 4.6. Discusión y Resultados

El propósito de estos modelos es describir los efectos de un daño biológico inducido en un punto específico del espacio y el tiempo sobre el ciclo de remodelación en una geometría base en 2D. El primer modelo incorporó el daño inducido al modificar los parámetros de producción y resorción en las ecuaciones principales 4-6. Este modelo fue elegido debido a su comportamiento osteolítico [?]. En este caso, el daño inducido se inició en el elemento 1124. El segundo modelo introdujo el daño mediante un término multiplicativo en la tasa de producción de las ecuaciones principales 4-8, pero a diferencia del modelo anterior, presenta un comportamiento osteoblástico. El elemento inicial para el daño inducido también fue el 1124. El tercer modelo introdujo el daño al modificar el factor paracrino y autocrino en las ecuaciones principales 4-9. Este modelo mostró una respuesta osteolítica, y el elemento y punto inicial para el daño fue el elemento 2219.



#### 4.6.1. Modelo 1: Modificación de parámetros de producción y remoción de población

Los resultados del primer modelo se muestran en la Figura 4-4. Esta simulación proporciona información valiosa sobre la distribución y disposición de los osteoclastos en la estructura dendrítica, reflejando las regiones con una mayor densidad de masa ósea. A lo largo de la simulación, se observa que los lugares específicos donde los osteoclastos muestran una mayor actividad experimentan cambios, lo que demuestra la naturaleza dinámica del proceso de remodelación.

En las condiciones iniciales, las poblaciones de células están igualmente distribuidas en toda la geometría (columna 1, Figura 4-4). Durante las primeras 1000 iteraciones (días), el proceso de remodelación se inicia para cada elemento en momentos aleatorios. En la segunda columna de la Figura 4-4, a los 1700 días de simulación, el daño ya ha sido implementado, pero no se aprecia un efecto notable en la distribución. El tejido óseo ya ha adoptado una estructura similar a un árbol.

En la tercera columna de la Figura 4-4<sup>3</sup>, el daño ha comenzado a crecer. Aquí, el daño se origina desde el interior del tejido óseo, donde se encuentra el elemento inicial. Las poblaciones de osteoblastos y osteoclastos no parecen verse afectadas por este comportamiento en la población de células óseas. Sin embargo, el efecto después de 6000 días de simulación, presentado en la cuarta columna de la Figura 4-4, es devastador. El daño ha casi destruido todo el tejido óseo de la estructura similar a un árbol en el lado izquierdo. Las poblaciones de osteoclastos y osteoblastos se ven fuertemente afectadas, ya que ninguna unidad básica puede estar activa donde no hay tejido óseo. El tumor ha crecido hasta afectar la segunda parte de la estructura similar a un árbol (a la derecha), donde el daño se inicia desde el interior del hueso, pero no hay efecto en los osteoblastos y osteoclastos. Debido a la naturaleza osteolítica

---

<sup>3</sup>Esta figura presenta los resultados para el primer modelo. Las columnas representan el desarrollo de las poblaciones a lo largo del tiempo, siendo la primera columna en  $t = 1$  día, la columna 2 en  $t = 1500$  días, la columna 3 en  $t = 3000$  días y la columna 4 en  $t = 6000$  días. En las filas se representan las poblaciones, la fila superior es para la población de osteoclastos, la fila del medio para los osteoblastos y la fila inferior para el porcentaje de masa ósea.

de este modelo, la masa ósea experimenta una reducción significativa, lo que resulta en un escenario donde solo queda una pequeña cantidad de hueso dentro de la geometría. Este colapso de la estructura ósea representa una pérdida completa de la integridad estructural.

Con el crecimiento de la masa tumoral en este modelo osteolítico, el proceso de remodelación se detiene y, como resultado, la masa ósea disminuye hasta casi alcanzar valores cercanos a cero. Esta condición puede conducir al colapso óseo, lo que representa un riesgo en condiciones patológicas como el mieloma múltiple o la osteoartritis [Oyajobi, 2007].

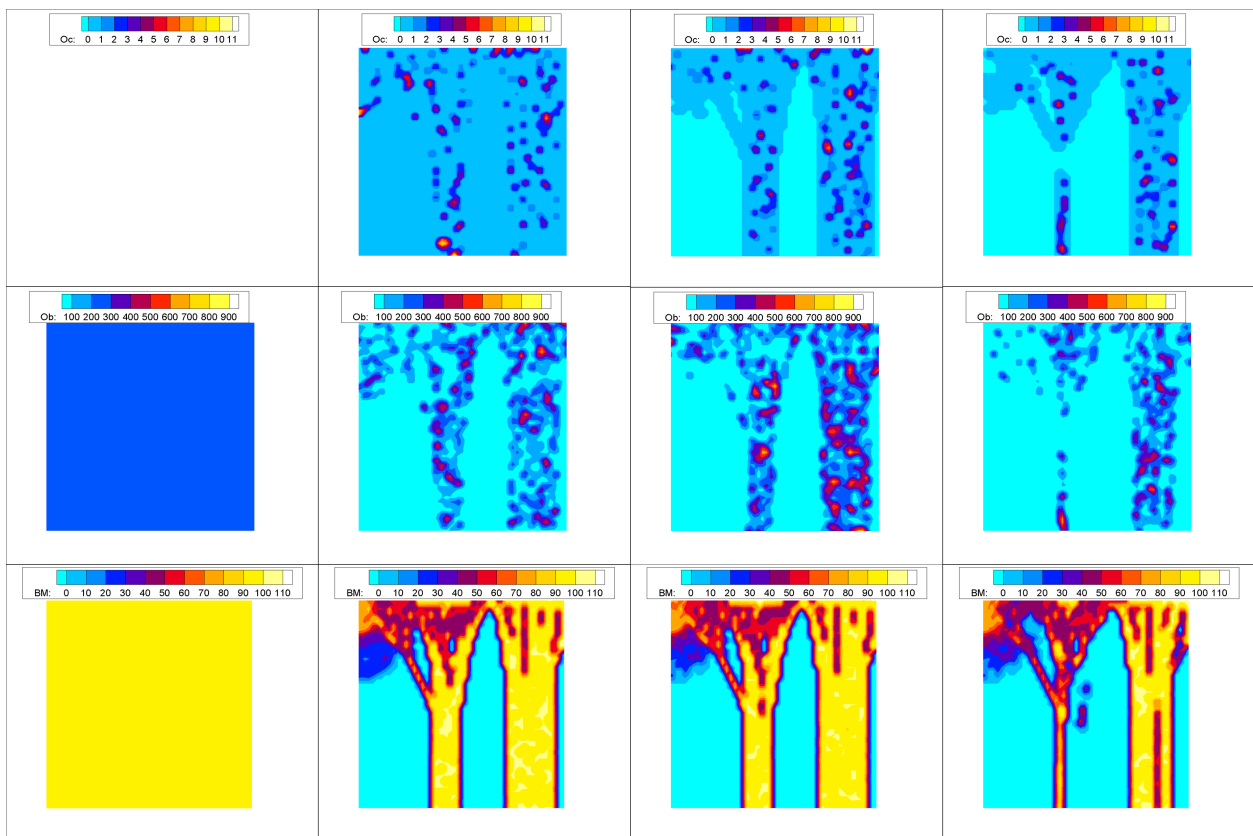


Figura 4-4: Resultados Modelo 1, capítulo 3.

#### 4.6.2. Modelo 2: Komarova modificado con nuevo término

El segundo modelo se centra en un escenario específico que involucra un hueso canceroso con un comportamiento osteoblástico, tal como se muestra en la

Figura 4-5<sup>4</sup>. En este modelo, la población de osteoclastos, encargados de la reabsorción ósea, se mantiene constante en toda la geometría durante todo el período de simulación. Por otro lado, el comportamiento de los osteoblastos, las células que forman hueso, es altamente dinámico.

Desde el inicio hasta el final de la simulación, la población de osteoblastos experimenta cambios rápidos, lo que lleva a la formación de una estructura distintiva similar a un árbol dentro del hueso. Esta estructura muestra una mayor concentración de osteoblastos, lo que indica un proceso activo de formación ósea. Como resultado, la masa ósea también experimenta una concentración significativa en esta zona específica, lo cual se correlaciona con la disponibilidad y actividad de los osteoblastos en esa área.

En la iteración 1700, los valores de la masa ósea alcanzan su máximo al 100 %, indicando una acumulación considerable de material óseo. La expansión de las estructuras similares a árboles facilita la distribución de esta densidad en toda la geometría. Sin embargo, es importante mencionar que la simulación aún no ha llegado a su iteración final, por lo que todavía no se ha determinado si se alcanzará la distribución completa de densidad.

El segundo modelo proporciona información valiosa sobre la interacción dinámica entre osteoblastos, osteoclastos y la masa ósea en un hueso canceroso. Este ofrece una perspectiva importante para entender el comportamiento de los osteoblastos en relación con la patología ósea cancerosa, haciendo énfasis en la concentración de osteoblastos y su impacto en la formación ósea.

El comportamiento observado en este segundo modelo, donde la densidad de la masa ósea supera el límite del 100 %, es comúnmente observado en enfermedades como las metástasis óseas, displasia y carcinomas [Keller et al., 2001, Goltzman, 1997, Ihde et al., 2011, Ovejero et al., 2022, Huybrechts et al., 2020]. En estas enfermedades, los osteoblastos están activos y presentes en la zona afectada, lo que conduce a la generación de lesiones escleróticas [Coleman, 2001].

---

<sup>4</sup>Esta figura presenta los resultados para el segundo modelo. Las columnas representan el desarrollo de las poblaciones a lo largo del tiempo, siendo la primera columna en  $t = 1$  día, la columna 2 en  $t = 1500$  días, la columna 3 en  $t = 3000$  días y la columna 4 en  $t = 6000$  días. En las filas se representan las poblaciones, la fila superior es para la población de osteoclastos, la fila del medio para los osteoblastos y la fila inferior para el porcentaje de masa ósea.

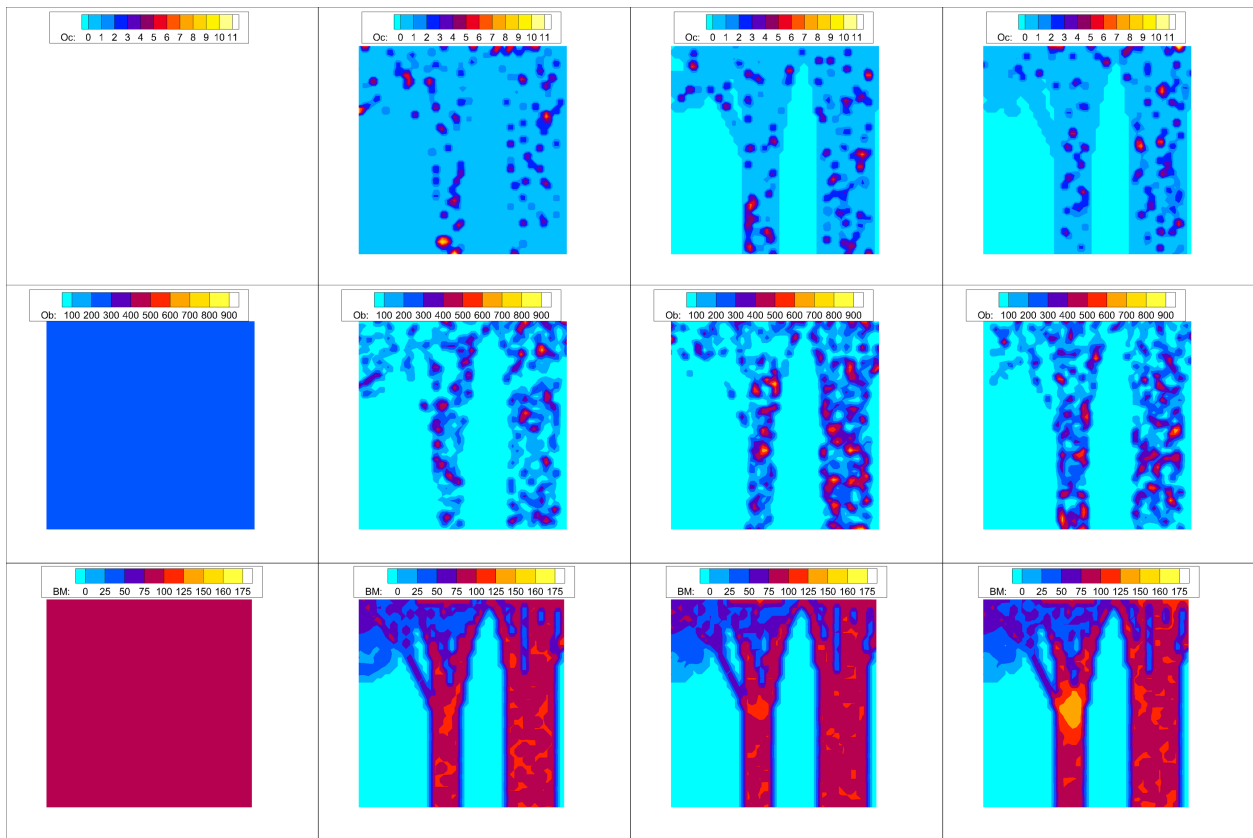


Figura 4-5: Resultados Modelo 2, Capítulo 3.

### 4.6.3. Modelo 3: Komarova modificando parámetros paracrinos y autocrinos

El tercer modelo, en cambio, representa un escenario osteolítico donde la zona de lesión es inducida biológicamente en lugar de mecánicamente, como se muestra en la Figura 4-6<sup>5</sup>. Este modelo exhibe comportamientos distintos en los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos a lo largo de la simulación. Los osteoclastos experimentan una rápida disminución en su cantidad en diferentes geometrías. Resulta interesante observar que la zona arbórea muestra una mayor resistencia a esta disminución y es la última región en alcanzar un recuento mínimo de población, lo que sugiere una mayor resistencia a la

<sup>5</sup>Esta figura presenta los resultados para el tercer modelo. Las columnas representan el desarrollo de las poblaciones a lo largo del tiempo, siendo la primera columna en  $t = 1$  día, la columna 2 en  $t = 1500$  días, la columna 3 en  $t = 3000$  días y la columna 4 en  $t = 6000$  días. En las filas se representan las poblaciones, la fila superior es para la población de osteoclastos, la fila del medio para los osteoblastos y la fila inferior para el porcentaje de masa ósea.

absorción. A la iteración 1700, el número de osteoclastos es consistentemente mínimo en todas las geometrías. Por otro lado, las estructuras dendríticas prominentes que se asemejan a ramas de árboles son menos notorias en las poblaciones de osteoblastos. Sin embargo, esta región tiende a tener una mayor concentración de células. La población de osteoblastos alcanza su punto máximo alrededor de las 3000 iteraciones y luego disminuye gradualmente hacia un mínimo en la mayoría de las geometrías.

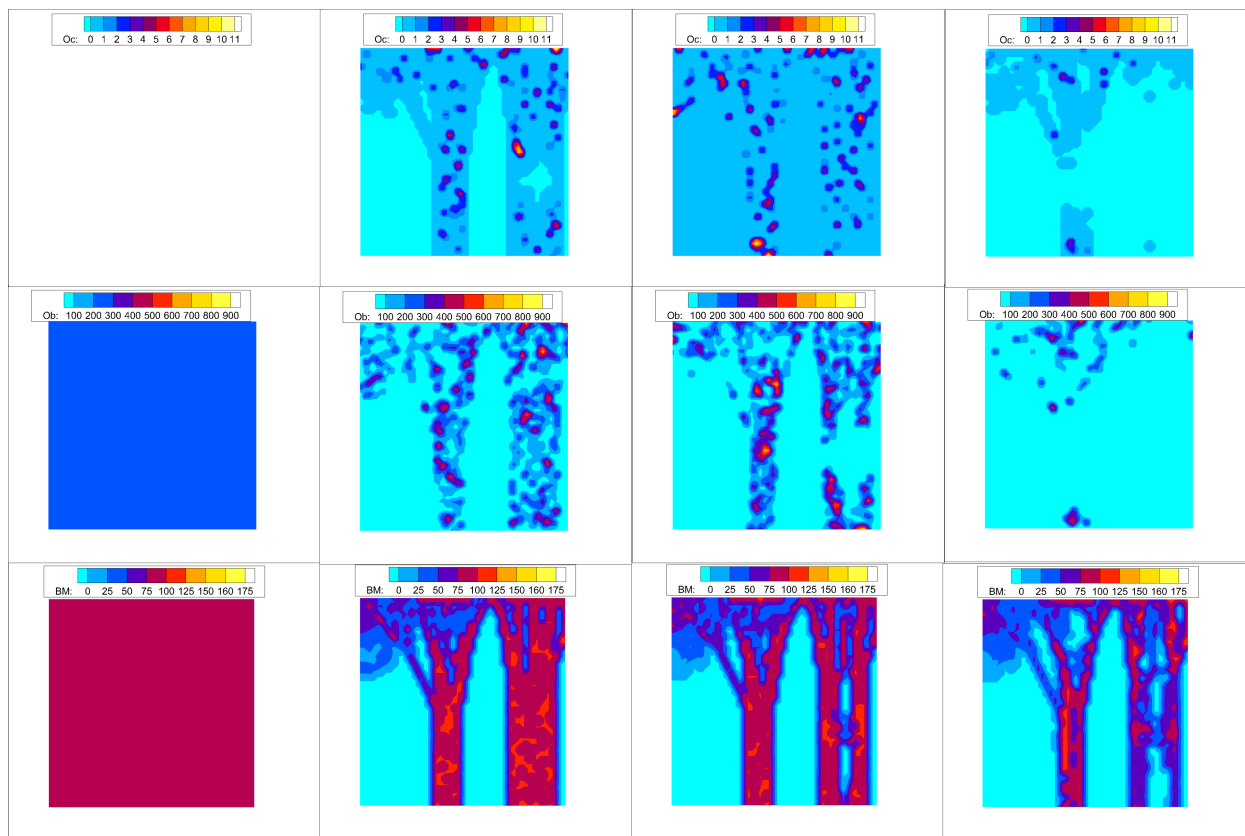
En contraste, para la iteración 1700, la población de osteocitos ya está bien definida y no se observan zonas de daño notables dentro de la geometría. Sin embargo, a medida que la simulación avanza hacia la iteración 3000, la zona de daño se vuelve prominente y comienza a afectar las estructuras similares a árboles. El daño se extiende gradualmente por todo el hueso, resultando en su desgaste y el desarrollo de una patología osteolítica. Para la iteración 6000, la zona de lesión continúa creciendo y expandiéndose, afectando otras partes de la geometría similar a un árbol y provocando resorción ósea.

Este tercer modelo proporciona información valiosa sobre la dinámica de los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos en el contexto de condiciones osteolíticas. Contribuye significativamente a nuestra comprensión del comportamiento osteolítico y su impacto en la patología ósea al describir la evolución progresiva de la zona de lesión y sus efectos en la estructura ósea.

#### **4.6.4. Discusión General**

En ambos modelos osteolíticos (el primero y el tercero), la lesión osteolítica no está presente en la iteración 1700, que ocurre aproximadamente 200 días después de la introducción del daño biológico causado por el tumor. Sin embargo, a la iteración 3000, es decir, 1500 días después del daño inicial, la lesión está bien desarrollada. Este hallazgo es consistente con la literatura, que indica que toma de 12 a 24 meses (540 a 720 días) para que una lesión lítica se haga evidente en el desarrollo del mieloma.

El modelo de crecimiento de tumor mediante automatas tiene la ventaja de que el tumor ya ha crecido, y después de que se desarrolla la lesión en el hueso, se cumplen las condiciones para que haya suficientes osteoclastos para



**Figura 4-6:** Resultados Modelo 3, Capítulo 3.

el crecimiento del tumor.

Estos modelos osteolíticos coinciden con casos clínicos donde las células tumorales interrumpen todo el ciclo de remodelación, lo que lleva a un ciclo vicioso, finalmente, a la cesación del ciclo de remodelación. Para incluir los efectos de tratamientos como OPG o RANK-Fc, se debe modificar el modelo de crecimiento de automatas para que el crecimiento dependa del número de osteoclastos. Estos tratamientos han demostrado ser efectivos para disminuir las lesiones líticas inducidas por el tumor.

Uno de los desafíos futuros principales para mejorar los modelos presentados en este artículo es incorporar la influencia de factores como IL-6 y CCNs en la función de proliferación del tumor, ya que estas dependen de la densidad de masa ósea y podrían explicar con mayor precisión el comportamiento de un mieloma osteolítico. Además, otros estudios consideran los efectos del sistema inmunológico en la proliferación del tumor y la presencia de tratamientos

farmacológicos. La inclusión de estas funciones en el modelo de crecimiento de automatas permitiría adaptar el modelo a casos específicos de pacientes, lo que resultaría en una simulación más precisa de los resultados posibles.

Otro factor importante para personalizar los modelos es tener en cuenta los hábitos de los pacientes, ya que estos pueden contribuir significativamente a las principales causas de muerte en pacientes diagnosticados con cáncer.

Por otro lado, la geometría del modelo no solo se ve afectada por el daño biológico, sino también por las cargas mecánicas externas presentes en las actividades diarias de las personas. Por lo tanto, es crucial incluir parámetros para las propiedades mecánicas del hueso y las fuerzas externas que estimulan los osteocitos para obtener un modelo más realista.

En general, los modelos presentados en este artículo proporcionan una herramienta valiosa para comprender la dinámica biológica interna y los efectos de la masa tumoral en el ciclo de remodelación y en la estructura y masa ósea. Ofrecen una visión de la interacción entre el crecimiento del tumor y el proceso de remodelación realizado por la unidad multicelular básica (BMU). La simplicidad de las funciones utilizadas para el crecimiento del tumor permite que los modelos sean versátiles y robustos, lo que facilita la incorporación de términos adicionales para representar otros factores que influyen tanto en el tumor como en el proceso de remodelación. La elección del modelo más adecuado dependerá del tipo específico de cáncer diagnosticado en cada paciente.

# 5 Conclusiones y recomendaciones

## 5.1. Conclusiones

El proceso de remodelación ósea es de vital importancia dentro de los procesos biológicos que ocurren activamente en el organismo. Este ciclo está regulado por múltiples factores, y cualquier alteración en alguno de ellos puede generar desequilibrios y lesiones óseas. Patologías como el mieloma múltiple u otros cánceres metastásicos pueden afectar este proceso de manera significativa, ya que generan masas tumorales que interactúan con las poblaciones celulares involucradas en la remodelación ósea, afectando negativamente el proceso fisiológico.

Con el objetivo de comprender mejor estas dinámicas y proporcionar herramientas para el manejo de casos patológicos, se han utilizado diversas metodologías para abordar estos procesos.

En este trabajo, se han desarrollado tres modelos matemáticos que permiten entender cómo se desarrollan las dinámicas entre la remodelación ósea y el crecimiento tumoral en el tiempo y el espacio. En primer lugar, se creó un modelo de dimensiones cero que explora cómo el proceso de remodelación ósea es afectado por el crecimiento tumoral. Estos modelos describen dinámicas observadas en la literatura para diferentes casos clínicos, lo que les permite recrear el comportamiento de desarrollo tanto de lesiones osteoblásticas como osteolíticas.

En la segunda parte del trabajo, presentada en el Capítulo 2, se desarrollaron variantes de los modelos de la primera parte al modificar las funciones de crecimiento tumoral. Esto permitió obtener información sobre cómo la remodelación ósea afecta o modifica las dinámicas de crecimiento tumoral. Los modelos resultantes muestran cómo el proceso de remodelación ósea pue-



de promover o detener el crecimiento tumoral, lo que permite observar el comportamiento a lo largo del tiempo de las principales poblaciones celulares involucradas en el proceso, como osteoclastos, osteoblastos, tejido óseo y tamaño del tumor.

Finalmente, se desarrolló un modelo en el continuo para una geometría bidimensional, donde se implementaron las ecuaciones de gobierno analizadas anteriormente y se acoplaron con un modelo de autómatas celulares para el crecimiento tumoral. Esto permitió obtener la evolución en el tiempo y el espacio de las poblaciones de osteoclastos, osteoblastos y masa ósea, integrando así las patologías con el proceso de remodelación ósea.

Para los modelos desarrollados se realizó un análisis de estabilidad de tal forma que fuese herramienta para encontrar los parámetros de los modelos desarrollados que no se tuvieran desde casos clínicos con valor fisiológico.

En resumen, estos modelos representan un avance significativo para comprender la interacción entre la remodelación ósea y el crecimiento tumoral en diferentes escenarios clínicos. Permiten obtener información valiosa que puede ser útil en el manejo y tratamiento de estas patologías, y constituyen una herramienta prometedora para la investigación y la medicina personalizada en el futuro.

## 5.2. Recomendaciones

Los modelos presentados en esta sección representan un importante avance e innovación en la comprensión de los procesos de remodelación ósea afectados por diversas patologías clínicas. Aunque estos modelos son versátiles y robustos, es importante destacar que aún no consideran todos los factores que afectan tanto la remodelación ósea como el crecimiento tumoral. Estos factores pueden variar significativamente de un caso clínico a otro, lo que subraya la necesidad de desarrollar modelos más sofisticados y personalizados.

El objetivo fundamental detrás de la creación de estos modelos es lograr una herramienta que permita evaluar diferentes alternativas de tratamiento para cada caso clínico específico. Al hacerlo, se busca proporcionar a cada paciente

un escenario más conocido y favorable, lo que en última instancia mejoraría su bienestar y calidad de vida.

Para lograr un mayor nivel de sofisticación en los modelos, es esencial incorporar múltiples factores que influyen en la remodelación ósea y el crecimiento tumoral. Entre estos factores se encuentran las interacciones entre el tumor y el sistema inmunológico, las propiedades mecánicas del hueso, la influencia de factores biológicos específicos como IL-6 y CCNs, y los hábitos de vida de cada paciente.

Además, considerar la variabilidad en los factores entre diferentes casos clínicos es fundamental para obtener resultados precisos y personalizados. Esto implica la necesidad de adaptar los modelos a cada paciente, lo que permitiría simular y prever los resultados para tratamientos específicos en situaciones particulares.

En resumen, el desarrollo de modelos más sofisticados y personalizados para la remodelación ósea y el crecimiento tumoral es esencial para mejorar la toma de decisiones clínicas y proporcionar un enfoque más efectivo y preciso para el tratamiento de cada paciente. Al integrar múltiples factores y considerar la variabilidad entre casos, estos modelos pueden brindar una valiosa herramienta para la medicina personalizada y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por estas patologías.

# Bibliografía

- [Ait Oumghar et al., 2020] Ait Oumghar, I., Barkaoui, A., and Chabrand, P. (2020). Toward a mathematical modeling of diseases' impact on bone remodeling: technical review. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8:584198.
- [Altrock et al., 2015] Altrock, P. M., Liu, L. L., and Michor, F. (2015). The mathematics of cancer: integrating quantitative models. *Nature Reviews Cancer*, 15(12):730–745.
- [Amat Villegas et al., 2009] Amat Villegas, I., Lobo Morán, C., Muro Carral, N., Larzabal Aramberri, M., Aranzadi Martínez, M. J., and Vaquero Pérez, M. (2009). Metaplasia ósea en relación con una denocarcinoma de colon. *Gastroenterol. hepatol. (Ed. impr.)*, pages 324–325.
- [Arias Moreno, 2011] Arias Moreno, A. J. (2011). *Modelo computacional para simulación del proceso de osteogénesis y la curación ósea después de la fractura*. PhD thesis.
- [Atkinson and Delgado-Calle, 2019] Atkinson, E. G. and Delgado-Calle, J. (2019). The emerging role of osteocytes in cancer in bone. *JBMR plus*, 3(3):e10186.
- [Atuegwu et al., 2011] Atuegwu, N. C., Arlinghaus, L. R., Li, X., Welch, E. B., Chakravarthy, B. A., Gore, J. C., and Yankeelov, T. E. (2011). Integration of diffusion-weighted mri data and a simple mathematical model to predict breast tumor cellularity during neoadjuvant chemotherapy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(6):1689–1696.

- [Ayati et al., 2010] Ayati, B. P., Edwards, C. M., Webb, G. F., and Wikswo, J. P. (2010). A mathematical model of bone remodeling dynamics for normal bone cell populations and myeloma bone disease. *Biology direct*, 5:1–17.
- [Barbolosi et al., 2016] Barbolosi, D., Ciccolini, J., Lacarelle, B., Barlési, F., and André, N. (2016). Computational oncology—mathematical modelling of drug regimens for precision medicine. *Nature reviews Clinical oncology*, 13(4):242–254.
- [Barkaoui et al., 2017] Barkaoui, A., Ben Kahla, R., Merzouki, T., and Hambli, R. (2017). Age and gender effects on bone mass density variation: finite elements simulation. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*, 16(2):521–535.
- [Belfatto et al., 2015] Belfatto, A., Riboldi, M., Ciardo, D., Cecconi, A., Lazari, R., Jereczek-Fossa, B. A., Orecchia, R., Baroni, G., and Cerveri, P. (2015). Adaptive mathematical model of tumor response to radiotherapy based on cbct data. *IEEE journal of biomedical and health informatics*, 20(3):802–809.
- [Bender et al., 2015] Bender, B. C., Schindler, E., and Friberg, L. E. (2015). Population pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling in oncology: a tool for predicting clinical response. *British journal of clinical pharmacology*, 79(1):56–71.
- [Bethge et al., 2015] Bethge, A., Schumacher, U., and Wedemann, G. (2015). Simulation of metastatic progression using a computer model including chemotherapy and radiation therapy. *Journal of biomedical informatics*, 57:74–87.
- [Bokhari et al., 2012] Bokhari, K., Hameed, M., Ajmal, M., and Togoo, R. A. (2012). Benign osteoblastoma involving maxilla: a case report and review of the literature. *Case Reports in Dentistry*, 2012.

- [Bonfoh et al., 2008] Bonfoh, N., Bilasse, M., and Lipinski, P. (2008). Modélisation du remodelage osseux. *Revue de*, 1(10):717–726.
- [Botesteanu et al., 2016] Botesteanu, D.-A., Lipkowitz, S., Lee, J.-M., and Levy, D. (2016). Mathematical models of breast and ovarian cancers. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 8(4):337–362.
- [Bowen et al., 1984] Bowen, J. R., Foster, B. K., and Hartzell, C. R. (1984). Legg-calvé-perthes disease. *Clinical orthopaedics and related research*, (185):97–108.
- [Brigle and Rogers, 2017] Brigle, K. and Rogers, B. (2017). Pathobiology and diagnosis of multiple myeloma. 33(3):225–236.
- [Burr, 2002] Burr, D. B. (2002). Targeted and nontargeted remodeling. *Bone*, 30(1):2–4.
- [Cher et al., 2003] Cher, M. L., Biliran Jr, H. R., Bhagat, S., Meng, Y., Che, M., Lockett, J., Abrams, J., Fridman, R., Zachareas, M., and Sheng, S. (2003). Maspin expression inhibits osteolysis, tumor growth, and angiogenesis in a model of prostate cancer bone metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(13):7847–7852.
- [Claret et al., 2009] Claret, L., Girard, P., Hoff, P. M., Van Cutsem, E., Zuidveld, K. P., Jorga, K., Fagerberg, J., and Bruno, R. (2009). Model-based prediction of phase iii overall survival in colorectal cancer on the basis of phase ii tumor dynamics. *Journal of Clinical Oncology*, 27(25):4103–4108.
- [Coelho et al., 2016] Coelho, R. M., Lemos, J. M., Alho, I., Valerio, D., Ferreira, A. R., Costa, L., and Vinga, S. (2016). Dynamic modeling of bone metastasis, microenvironment and therapy: Integrating parathyroid hormone (pth) effect, anti-resorptive and anti-cancer therapy. *Journal of Theoretical Biology*, 391:1–12.
- [Coleman, 2001] Coleman, R. (2001). Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer treatment reviews*, 27(3):165–176.

- [Coleman, 2006] Coleman, R. E. (2006). Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical cancer research*, 12(20):6243s–6249s.
- [Corre et al., 2020] Corre, I., Verrecchia, F., Crenn, V., Redini, F., and Trichet, V. (2020). The osteosarcoma microenvironment: a complex but targetable ecosystem. *Cells*, 9(4):976.
- [Dallas et al., 2002] Dallas, S. L., Rosser, J. L., Mundy, G. R., and Bonewald, L. F. (2002). Proteolysis of latent transforming growth factor- $\beta$  (tgf- $\beta$ )-binding protein-1 by osteoclasts: a cellular mechanism for release of tgf- $\beta$  from bone matrix. *Journal of Biological Chemistry*, 277(24):21352–21360.
- [Datta et al., 2008] Datta, H., Ng, W., Walker, J., Tuck, S., and Varanasi, S. (2008). The cell biology of bone metabolism. *Journal of clinical pathology*, 61(5):577–587.
- [Davies et al., 2004] Davies, C. d. L., Lundstrøm, L. M., Frengen, J., Eikenes, L., Bruland, Ø. S., Kaalhus, O., Hjelstuen, M. H., and Brekken, C. (2004). Radiation improves the distribution and uptake of liposomal doxorubicin (caelyx) in human osteosarcoma xenografts. *Cancer research*, 64(2):547–553.
- [De Buck et al., 2014] De Buck, S. S., Jakab, A., Boehm, M., Bootle, D., Juric, D., Quadt, C., and Goggin, T. K. (2014). Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of byl 719, a phosphoinositide 3-kinase antagonist, in adult patients with advanced solid malignancies. *British journal of clinical pharmacology*, 78(3):543–555.
- [Della Corte et al., 2020] Della Corte, A., Giorgio, I., and Scerrato, D. (2020). A review of recent developments in mathematical modeling of bone remodeling. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 234(3):273–281.
- [Deutsch et al., 2004] Deutsch, A., Börner, U., and Bär, M. (2004). Cellular

- automaton modeling of pattern formation in interacting cell systems. In *Advances in Parallel Computing*, volume 13, pages 695–704. Elsevier.
- [Dingli et al., 2009] Dingli, D., Offord, C., Myers, R., Peng, K.-W., Carr, T. W., Josic, K., Russell, S. J., and Bajzer, Z. (2009). Dynamics of multiple myeloma tumor therapy with a recombinant measles virus. *Cancer gene therapy*, 16(12):873–882.
- [Durie, 2021] Durie, D. B. G. (2021). Bone disease.
- [Ferlay et al., 2021] Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., and Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International journal of cancer*, 149(4):778–789.
- [Ferlay et al., 2018] Ferlay, J., Ervik, M., Lam, F., Colombet, M., Mery, L., Piñeros, M., Znaor, A., Soerjomataram, I., and Bray, F. (2018). Global cancer observatory: cancer today. lyon, france: international agency for research on cancer.
- [Fornetti et al., 2018] Fornetti, J., Welm, A. L., and Stewart, S. A. (2018). Understanding the bone in cancer metastasis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(12):2099–2113.
- [Garzón-Alvarado, 2012] Garzón-Alvarado, D. A. (2012). A mathematical model for describing the metastasis of cancer in bone tissue. *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering*, 15(4):333–346.
- [Gerber and Ferrara, 2000] Gerber, H.-P. and Ferrara, N. (2000). Angiogenesis and bone growth. *Trends in cardiovascular medicine*, 10(5):223–228.
- [Goltzman, 1997] Goltzman, D. (1997). Mechanisms of the development of osteoblastic metastases. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 80(S8):1581–1587.
- [Gu et al., 2006] Gu, G., Nars, M., Hentunen, T. A., Metsikkö, K., and Väänänen, H. K. (2006). Isolated primary osteocytes express functional gap junctions in vitro. *Cell and tissue research*, 323:263–271.

- [Guise et al., 2006] Guise, T. A., Mohammad, K. S., Clines, G., Stebbins, E. G., Wong, D. H., Higgins, L. S., Vessella, R., Corey, E., Padalecki, S., Suva, L., et al. (2006). Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clinical cancer research*, 12(20):6213s–6216s.
- [Günther and Schinke, 2000] Günther, T. and Schinke, T. (2000). Mouse genetics have uncovered new paradigms in bone biology. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 11(5):189–193.
- [Hadjidakis and Androulakis, 2006] Hadjidakis, D. J. and Androulakis, I. I. (2006). Bone remodeling. *Annals of the New York academy of sciences*, 1092(1):385–396.
- [Honore et al., 2000] Honore, P., Luger, N. M., Sabino, M. A. C., Schwei, M. J., Rogers, S. D., Mach, D. B., O’keefe, P. F., Ramnaraine, M. L., Clohisy, D. R., and Mantyh, P. W. (2000). Osteoprotegerin blocks bone cancer-induced skeletal destruction, skeletal pain and pain-related neurochemical reorganization of the spinal cord. *Nature medicine*, 6(5):521–528.
- [Huybrechts et al., 2020] Huybrechts, Y., Mortier, G., Boudin, E., and Van Hul, W. (2020). Wnt signaling and bone: lessons from skeletal dysplasias and disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 11:165.
- [Hájek. R and Adam, 2011] Hájek. R, M. Krejčí, L. P. and Adam, Z. (2011). Multiple myeloma. *Klinická onkologie : casopis Ceske a Slovenske onkologicke spolecnosti*, 24.
- [Ihde et al., 2011] Ihde, L. L., Forrester, D. M., Gottsegen, C. J., Masih, S., Patel, D. B., Vachon, L. A., White, E. A., and Matcuk Jr, G. R. (2011). Sclerosing bone dysplasias: review and differentiation from other causes of osteosclerosis. *Radiographics*, 31(7):1865–1882.
- [Joshua et al., 2019] Joshua, D. E., Bryant, C., Dix, C., Gibson, J., and Ho, J. (2019). Biology and therapy of multiple myeloma. *Medical Journal of Australia*, 210(8):375–380.



- [Kähkönen et al., 2021] Kähkönen, T. E., Halleen, J. M., and Bernoulli, J. (2021). Osteoimmuno-oncology: Therapeutic opportunities for targeting immune cells in bone metastasis. *Cells*, 10(6):1529.
- [Kameo et al., 2020] Kameo, Y., Miya, Y., Hayashi, M., Nakashima, T., and Adachi, T. (2020). In silico experiments of bone remodeling explore metabolic diseases and their drug treatment. *Science advances*, 6(10):eaax0938.
- [Keller et al., 2001] Keller, E. T., Zhang, J., Cooper, C. R., Smith, P. C., McCauley, L. K., Pienta, K. J., and Taichman, R. S. (2001). Prostate carcinoma skeletal metastases: cross-talk between tumor and bone. *Cancer and Metastasis Reviews*, 20:333–349.
- [Kennecke et al., 2010] Kennecke, H., Yerushalmi, R., Woods, R., Cheang, M. C. U., Voduc, D., Speers, C. H., Nielsen, T. O., and Gelmon, K. (2010). Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *Journal of clinical oncology*, 28(20):3271–3277.
- [Kim et al., 2018] Kim, C., Gao, R., Sei, E., Brandt, R., Hartman, J., Hatchedek, T., Crosetto, N., Foukakis, T., and Navin, N. E. (2018). Chemoresistance evolution in triple-negative breast cancer delineated by single-cell sequencing. *Cell*, 173(4):879–893.
- [Kimmel, 2010] Kimmel, M. (2010). Evolution and cancer: a mathematical biology approach.
- [Komarova et al., 2003a] Komarova, S. V., Smith, R. J., Dixon, S. J., Sims, S. M., and Wahl, L. M. (2003a). Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33(2):206–215.
- [Komarova et al., 2003b] Komarova, S. V., Smith, R. J., Dixon, S. J., Sims, S. M., and Wahl, L. M. (2003b). Mathematical model predicts a critical role for osteoclast autocrine regulation in the control of bone remodeling. *Bone*, 33(2):206–215.

- [Koyama et al., 2021] Koyama, L. K. S., Nagano, C. P., Vanini, J. V., Figueiredo Jr, J. M., de Matos, L. L., Cernea, C. R., Coutinho-Camillo, C. M., and Lourenço, S. V. (2021). Oral squamous cell carcinoma bone invasion: Possible roles of e-cadherin in osteoclastogenesis and bone infiltration. *ORL*, 83(5):354–361.
- [Kreps and Addison, 2021] Kreps, L. M. and Addison, C. L. (2021). Targeting intercellular communication in the bone microenvironment to prevent disseminated tumor cell escape from dormancy and bone metastatic tumor growth. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6):2911.
- [Kronik et al., 2010] Kronik, N., Kogan, Y., Elishmereni, M., Halevi-Tobias, K., Vuk-Pavlović, S., and Agur, Z. (2010). Predicting outcomes of prostate cancer immunotherapy by personalized mathematical models. *PloS one*, 5(12):e15482.
- [Kular et al., 2012] Kular, J., Tickner, J., Chim, S. M., and Xu, J. (2012). An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. *Clinical biochemistry*, 45(12):863–873.
- [Lamoureux et al., 2008] Lamoureux, F., Picarda, G., Rousseau, J., Gourden, C., Battaglia, S., Charrier, C., Pitard, B., Heymann, D., and Redini, F. (2008). Therapeutic efficacy of soluble receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ b-fc delivered by nonviral gene transfer in a mouse model of osteolytic osteosarcoma. *Molecular Cancer Therapeutics*, 7(10):3389–3398.
- [Lamoureux et al., 2007] Lamoureux, F., Richard, P., Wittrant, Y., Battaglia, S., Pilet, P., Trichet, V., Blanchard, F., Gouin, F., Pitard, B., Heymann, D., et al. (2007). Therapeutic relevance of osteoprotegerin gene therapy in osteosarcoma: blockade of the vicious cycle between tumor cell proliferation and bone resorption. *Cancer research*, 67(15):7308–7318.
- [Martin and Ng, 1994] Martin, T. and Ng, K. (1994). Mechanisms by which cells of the osteoblast lineage control osteoclast formation and activity. *Journal of cellular biochemistry*, 56(3):357–366.

- [Medina, 2018] Medina, M. A. (2018). Mathematical modeling of cancer metabolism. *Critical reviews in oncology/hematology*, 124:37–40.
- [Momtazi-Borojeni et al., 2019] Momtazi-Borojeni, A. A., Nik, M. E., Jaafari, M. R., Banach, M., and Sahebkar, A. (2019). Potential anti-tumor effect of a nanoliposomal antipcsk9 vaccine in mice bearing colorectal cancer. *Archives of Medical Science*, 15(3):559–569.
- [Mundy, 2002] Mundy, G. R. (2002). Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nature Reviews Cancer*, 2(8):584–593.
- [Murray, 2002] Murray, J. D. (2002). *Mathematical biology: I. An introduction*. Springer.
- [Navet et al., 2018] Navet, B., Ando, K., Vargas-Franco, J. W., Brion, R., Amiaud, J., Mori, K., Yagita, H., Mueller, C. G., Verrecchia, F., Dumars, C., et al. (2018). The intrinsic and extrinsic implications of rankl/rank signaling in osteosarcoma: from tumor initiation to lung metastases. *Cancers*, 10(11):398.
- [Nørregaard et al., 2021] Nørregaard, K. S., Jürgensen, H. J., Gårdsvoll, H., Engelholm, L. H., Behrendt, N., and Søe, K. (2021). Osteosarcoma and metastasis associated bone degradation—a tale of osteoclast and malignant cell cooperativity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13):6865.
- [Ollier et al., 2017] Ollier, E., Mazzocco, P., Ricard, D., Kaloshi, G., Idbaih, A., Alentorn, A., Psimaras, D., Honnorat, J., Delattre, J.-Y., Grenier, E., et al. (2017). Analysis of temozolomide resistance in low-grade gliomas using a mechanistic mathematical model. *Fundamental & clinical pharmacology*, 31(3):347–358.
- [Ovejero et al., 2022] Ovejero, D., Garcia-Giralt, N., Martínez-Gil, N., Rabionet, R., Balcells, S., Grinberg, D., Pérez-Jurado, L. A., Nogués, X., and Etxebarria-Foronda, I. (2022). Clinical description and genetic analysis

- of a novel familial skeletal dysplasia characterized by high bone mass and lucent bone lesions. *Bone*, 161:116450.
- [Oyajobi, 2007] Oyajobi, B. O. (2007). Multiple myeloma/hypercalcemia. *Arthritis research & therapy*, 9(1):1–6.
- [Panaroni et al., 2017] Panaroni, C., Yee, A. J., and Raje, N. S. (2017). Myeloma and bone disease. *Current osteoporosis reports*, 15(5):483–498.
- [Panetta et al., 2008] Panetta, J. C., Schaiquevich, P., Santana, V. M., and Stewart, C. F. (2008). Using pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation to evaluate importance of schedule in topotecan therapy for pediatric neuroblastoma. *Clinical Cancer Research*, 14(1):318–325.
- [Pang et al., 2019] Pang, X., Gong, K., Zhang, X., Wu, S., Cui, Y., and Qian, B.-Z. (2019). Osteopontin as a multifaceted driver of bone metastasis and drug resistance. *Pharmacological research*, 144:235–244.
- [Parfitt, 1994] Parfitt, A. M. (1994). Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *Journal of cellular biochemistry*, 55(3):273–286.
- [Perron and Furnon, ] Perron, L. and Furnon, V. Or-tools.
- [Raggatt and Partridge, 2010] Raggatt, L. J. and Partridge, N. C. (2010). Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of biological chemistry*, 285(33):25103–25108.
- [Ramtani et al., 2023a] Ramtani, S., Sánchez, J. F., Boucetta, A., Kraft, R., Vaca-González, J. J., and Garzón-Alvarado, D. A. (2023a). A coupled mathematical model between bone remodeling and tumors: a study of different scenarios using komarova’s model. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, pages 1–21.
- [Ramtani et al., 2023b] Ramtani, S., Toudji, L., Boucetta, A., Boukharouba, T., and Garzon-Alvarado, D. A. (2023b). Komarova’s bone remodeling type model revisited within the context of a new parameter affecting both

production and removal activities of osteoblasts and osteoclasts. *Journal of Mechanics in Medicine and Biology*.

- [Rapisarda et al., 2019] Rapisarda, A. C., Della Corte, A., Drobnicki, R., Di Cosmo, F., and Rosa, L. (2019). A model for bone mechanics and remodeling including cell populations dynamics. *Zeitschrift für angewandte Mathematik und Physik*, 70(1):1–17.
- [Ren et al., 2015] Ren, G., Esposito, M., and Kang, Y. (2015). Bone metastasis and the metastatic niche. *Journal of molecular medicine*, 93:1203–1212.
- [Ribba et al., 2014] Ribba, B., Holford, N. H., Magni, P., Trocóniz, I., Gueorguieva, I., Girard, P., Sarr, C., Elishmereni, M., Kloft, C., and Friberg, L. E. (2014). A review of mixed-effects models of tumor growth and effects of anticancer drug treatment used in population analysis. *CPT: pharmacometrics & systems pharmacology*, 3(5):1–10.
- [Ribba et al., 2012] Ribba, B., Kaloshi, G., Peyre, M., Ricard, D., Calvez, V., Tod, M., Čajavec-Bernard, B., Idbaih, A., Psimaras, D., Dainese, L., et al. (2012). A tumor growth inhibition model for low-grade glioma treated with chemotherapy or radiotherapy. *Clinical Cancer Research*, 18(18):5071–5080.
- [Rockne et al., 2010] Rockne, R., Rockhill, J., Mrugala, M., Spence, A., Kallet, I., Hendrickson, K., Lai, A., Cloughesy, T., Alvord, E., and Swanson, K. (2010). Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Physics in Medicine & Biology*, 55(12):3271.
- [Ron and Holmgren, 2007] Ron, X. Y. and Holmgren, E. (2007). Endpoints for agents that slow tumor growth. *Contemporary clinical trials*, 28(1):18–24.
- [Rowe et al., 2018] Rowe, P., Koller, A., and Sharma, S. (2018). Physiology, bone remodeling.

- [Ryser et al., 2010] Ryser, M. D., Komarova, S. V., and Nigam, N. (2010). The cellular dynamics of bone remodeling: a mathematical model. *Siam journal on applied mathematics*, 70(6):1899–1921.
- [Schaffler and Kennedy, 2012] Schaffler, M. B. and Kennedy, O. D. (2012). Osteocyte signaling in bone. *Current osteoporosis reports*, 10:118–125.
- [Simmons et al., 2017] Simmons, A., Burrage, P. M., Nicolau Jr, D. V., Lakhani, S. R., and Burrage, K. (2017). Environmental factors in breast cancer invasion: a mathematical modelling review. *Pathology*, 49(2):172–180.
- [Sindhi and Erdek, 2019] Sindhi, V. and Erdek, M. (2019). Interventional treatments for metastatic bone cancer pain. *Pain management*, 9(3):307–315.
- [Smith et al., 2005] Smith, M. R., Lee, W. C., Brandman, J., Wang, Q., Botteman, M., and Pashos, C. L. (2005). Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(31):7897–7903.
- [Song et al., 2021] Song, C.-X., Liu, S.-Y., Zhu, W.-T., Xu, S.-Y., and Ni, G.-X. (2021). Excessive mechanical stretch-mediated osteoblasts promote the catabolism and apoptosis of chondrocytes via the wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 24(2):1–10.
- [Sung et al., 2021] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., and Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3):209–249.
- [Swanson et al., 2008] Swanson, K., Rostomily, R., and Alvord, E. (2008). A mathematical modelling tool for predicting survival of individual patients following resection of glioblastoma: a proof of principle. *British journal of cancer*, 98(1):113–119.

- [Teitelbaum, 2000] Teitelbaum, S. L. (2000). Bone resorption by osteoclasts. *Science*, 289(5484):1504–1508.
- [Ulam et al., 1952] Ulam, S. et al. (1952). Random processes and transformations. In *Proceedings of the international congress on mathematics*, volume 2, pages 264–275. Citeseer.
- [Valentim et al., 2023] Valentim, C. A., Rabi, J. A., and David, S. A. (2023). Cellular-automaton model for tumor growth dynamics: Virtualization of different scenarios. *Computers in Biology and Medicine*, 153:106481.
- [Von Neumann et al., 1951] Von Neumann, J. et al. (1951). The general and logical theory of automata. *1951*, pages 1–41.
- [Wang et al., 2009] Wang, C. H., Rockhill, J. K., Mrugala, M., Peacock, D. L., Lai, A., Jusenius, K., Wardlaw, J. M., Cloughesy, T., Spence, A. M., Rockne, R., et al. (2009). Prognostic significance of growth kinetics in newly diagnosed glioblastomas revealed by combining serial imaging with a novel biomathematical model. *Cancer research*, 69(23):9133–9140.
- [Weinans et al., 1992] Weinans, H., Huiskes, R., and Grootenboer, H. (1992). The behavior of adaptive bone-remodeling simulation models. *Journal of biomechanics*, 25(12):1425–1441.
- [Weinans et al., 1994] Weinans, H., Huiskes, R., and Grootenboer, H. (1994). Effects of fit and bonding characteristics of femoral stems on adaptive bone remodeling.
- [Weis et al., 2015] Weis, J. A., Miga, M. I., Arlinghaus, L. R., Li, X., Abramson, V., Chakravarthy, A. B., Pendyala, P., and Yankeelov, T. E. (2015). Predicting the response of breast cancer to neoadjuvant therapy using a mechanically coupled reaction–diffusion model. *Cancer research*, 75(22):4697–4707.
- [Weis et al., 2013] Weis, J. A., Miga, M. I., Arlinghaus, L. R., Li, X., Chakravarthy, A. B., Abramson, V., Farley, J., and Yankeelov, T. E. (2013). A

mechanically coupled reaction–diffusion model for predicting the response of breast tumors to neoadjuvant chemotherapy. *Physics in Medicine & Biology*, 58(17):5851.

[Wozniak and Giabbanelli, 2021] Wozniak, M. K. and Giabbanelli, P. J. (2021). Comparing implementations of cellular automata as images: A novel approach to verification by combining image processing and machine learning. In *Proceedings of the 2021 ACM SIGSIM Conference on Principles of Advanced Discrete Simulation*, pages 13–25.

[Yang et al., 2022] Yang, P., Qu, Y., Wang, M., Chu, B., Chen, W., Zheng, Y., Niu, T., and Qian, Z. (2022). Pathogenesis and treatment of multiple myeloma. *MedComm*, 3(2):e146.

[Zanoletti et al., 2015] Zanoletti, E., Lovato, A., Stritoni, P., Martini, A., Mazzoni, A., and Marioni, G. (2015). A critical look at persistent problems in the diagnosis, staging and treatment of temporal bone carcinoma. *Cancer treatment reviews*, 41(10):821–826.