

Modelos booleanos para estudiar la plasticidad de las células T

Elisa Domínguez Hüttinger

September 17, 2020

Varias de las tareas del curso están enfocadas a explorar algunos aspectos del sistema inmune desde la biología de sistemas - ésta es una de ellas. La idea es utilizar las herramientas de análisis de redes booleanas para entender cómo determinados microambientes inflamatorios (i.e., cocteles de citocinas) afectan la *toma de decisión fenotípica* de células del sistema inmune adaptativo, llamadas células T.

En el artículo:

M. E. Martinez-Sanchez, L. Mendoza, C. Villarreal, and E. R. Alvarez-Buylla, “A Minimal Regulatory Network of Extrinsic and Intrinsic Factors Recovers Observed Patterns of CD4+ T Cell Differentiation and Plasticity,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 11, no. 6, pp. 1–23, 2015.

se propone una red de interacciones entre factores de transcripción y vías de señalización, que controla la diferenciación de las células Th0 en respuesta a diferentes citocinas pro-inflamatorias en el microambiente celular (las reglas lógicas se encuentran en el archivo `RedDiferenciacionCelulasTMarianaEsther.txt`).

Utilizando BoolNet:

1. Considera un micro-ambiente que carezca de las citocinas pro-inflamatorias (llamadas IFN γ , IL2e, IL4e, IL21e, TGFBe, y IL10e). ¿este microambiente favorece la expresión del factor de transcripción Gata3? Argumenta.

Hints:

- (a) Usa los comandos `fixGenes` (aunque los estímulos micro-ambientales no sean mutaciones).
 - (b) El comando `getAttractorSequence` puede facilitar ciertas automatizaciones de visualización de los atractores.
 - (c) Para ver el tamaño de las cuencas de atracción, la sintaxis es `Nombre_atractores$attractors[[NumeroAtractor]]$basinSize`.
 - (d) Encontrarás la respuesta más rápido si usas `if` y `for`
2. Según experimentos previos, se sabe que un micro-ambiente rico en la citocina IL4 favorece la diferenciación de células Th0 (que no expresan Gata3) a células Th2 (cuyo marcador transcripcional es, justo, Gata3). Se ha propuesto también que otra citocina, llamada IL2, es también importante en este proceso. ¿Es suficiente la presencia de una de estas citocinas para inducir la diferenciación de la mayoría de células T, de Th0 a Th2? ¿Qué sucede cuando ambas citocinas están presentes en el medio? ¿La respuesta a un estímulo compuesto entre IL2 y IL4 es lineal? Argumenta.
 3. Considera una célula Th0 típica, representada por uno de los atractores de la red tal que `Gata3=0`. ¿qué sucede (y en cuánto tiempo) cuando estimulas a esta célula con una dosis constante de IL2 y IL4?

Interpreta tus resultados en términos de plasticidad versus robustez de la diferenciación de células del sistema inmune en respuesta a microambientes.