
Título en español (definido en Cascaras\cover.tex)
Title in English (defined in Cascaras\cover.tex)



Trabajo de Fin de Máster
Curso 2019–2020

Autor

Nombre Apellido1 Apellido2

Director

Director 1

Director 2

Colaborador

Colaborador 1

Colaborador 2

Máster en **Ingeniería Informática**
Facultad de Informática
Universidad Complutense de Madrid

Título en español (definido en
Cascaras\cover.tex)
Title in English (defined in
Cascaras\cover.tex)

Trabajo de Fin de Máster en **Ingeniería Informática**
Departamento de **XXXXXXXXXXXXXX**

Autor
Nombre Apellido1 Apellido2

Director
Director 1
Director 2
Colaborador
Colaborador 1
Colaborador 2

Convocatoria: *Febrero/Junio/Septiembre 2020*
Calificación: *Nota*

Máster en Ingeniería Informática
Facultad de Informática
Universidad Complutense de Madrid

DIA de MES de AÑO

Dedicatoria

*A Pedro Pablo y Marco Antonio, por crear TeXiS
e iluminar nuestro camino*

Agradecimientos

A Guillermo, por el tiempo empleado en hacer estas plantillas. A Adrián, Enrique y Nacho, por sus comentarios para mejorar lo que hicimos. Y a Narciso, a quien no le ha hecho falta el Anillo Único para coordinarnos a todos.

Resumen

Título en español (definido en `Cascaras\cover.tex`)

Nuestro sistema inmune es esencial para nuestra supervivencia. Sin el, estaríamos expuestos a ataques de bacterias, virus, parásitos, entre otros.

Este sistema se extiende por todo el cuerpo e involucra a muchos tipos de células, órganos, proteínas y tejidos. Su misión principal es reconocer patógenos y reaccionar frente a ellos, provocando un proceso que llamaremos *respuesta inmune*.

En lo que sigue nos centraremos en la dinámica de población de un tipo de célula inmune concreto: las células T, estas participan de manera fundamental en la respuesta inmune. A pesar de lo complicado que pueda parecer, veremos que la decisión entre división o muerte de estas células sigue un patrón sumamente sencillo y propondremos un modelo matemático para estas variaciones. Así mismo, se presentarán simulaciones de ejemplo de dicho modelo.

Palabras clave

Máximo 10 palabras clave separadas por comas

Abstract

Title in English (defined in Cascaras\cover.tex)

An abstract in English, half a page long, including the title in English. Below, a list with no more than 10 keywords.

Keywords

10 keywords max., separated by commas.

Índice

1. Introducción	1
1.1. Motivación	2
1.2. Objetivos	2
1.3. Plan de trabajo	3
1.4. Estructura del documento	3
2. Estado de la Cuestión	5
2.1. Cuestiones básicas de inmunología	5
2.1.1. El sistema inmune innato	6
2.1.2. El sistema inmune adaptativo	7
2.2. Cooperación entre dos ciencias: Matemáticas y Biología	9
2.2.1. Modelos matemáticos <i>versus</i> inmunología experimental	10
3. Modelo matemático	13
3.1. Introducción	13
3.2. Hipótesis biológicas y modelo matemático	14
3.2.1. Hipótesis biológicas	14
3.2.2. Modelo matemático	15
3.3. Dinámica del patógeno durante la respuesta inmune	17
3.4. Resumen y conclusiones	18
4. Simulaciones	19
4.1. Modelo simplificado	19
4.2. Pseudocódigo	20
4.3. Resultados y análisis	21
4.3.1. Tolerancia al patógeno	22
4.3.2. Simulaciones con distintas poblaciones de células T	23
5. Conclusiones y Trabajo Futuro	27
6. Introduction	29
7. Conclusions and Future Work	31
Bibliografía	33

A. Título del Apéndice A	35
B. Título del Apéndice B	41

Índice de figuras

2.1. Fagocitosis.	6
2.2. Macrófago reconociendo una bacteria gracias a la acción anticuerpo-antígeno.	8
3.1. Representación del ciclo celular.	14
4.1. Simulación: caso de intolerancia al patógeno.	22
4.2. Simulación: caso de tolerancia al patógeno.	23
4.3. Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno.	24
4.4. Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clones subdominantes.	25
4.5. Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clon subdominante.	25

Índice de tablas

4.1. Tabla de variables y parámetros.	20
---	----

Introducción

“Frase célebre dicha por alguien inteligente”

— Autor

Las Matemáticas tienen una larga tradición dentro de la Biología, desde los trabajos de Gregor Mendel en genética o los de Theodor Boveri en la naturaleza de los cromosomas. Sin embargo, las colaboraciones matematico-biologo no se hacen notar demasiado frecuentes. Poco a poco los descubrimientos en biología se vuelven más especializados y su entendimiento requiere más detalle, es por eso que los modelos matemáticos que se proponen en este contexto han sido, con frecuencia, mirados “bajo sospecha”.

En el caso que nos ocupa, la inmunología, la cosa no es muy diferente. A pesar de ello, los modelos matemáticos son cada día más importantes. Una de las razones principales es porque la intuición es insuficiente a partir de un cierto nivel de complejidad y el análisis del sistema inmune (SI) debe ser más cuantitativo.

Los datos recogidos experimentalmente exponen la complejidad del SI, su no linealidad, sus redundancias, etc. Todo esto sumado al avance de la tecnología y la explosión de información, eso que llamamos hoy *big data*, hacen que las soluciones automáticas (computarizadas) sean la única manera de acercarse a determinados problemas biológicos y médicos.

No debemos olvidar que los modelos matemáticos no son una representación 100 % fiable del problema que modelizan, pues la misión que tienen estos modelos es ayudar a comprender el funcionamiento de un determinado proceso cuyo conocimiento aún está incompleto, reproducirlo y predecir qué consecuencias tendrá. Es, por tanto, importante, remarcar que los modelos se construyen sobre hipótesis aún inestables y que es precisamente esto lo que les hace tan potentes: permiten incluir variaciones, nuevas hipótesis, compararse con otros modelos,... y gracias a ello lograr una visión más amplia del problema. Pudiendo obtener información útil que de otra manera hubiera sido imposible, ya bien sea por razones del elevado coste económico de los experimentos, por el tiempo que lleva realizarlos, o por la cantidad de datos a examinar, entre otras razones. Pero no pensemos que los modelos “aciertan”, también nos ayudan a descartar vías de investigación que no se ajusten a lo observado. Y eso es, sin duda, avanzar en el problema.

En este trabajo propondremos un modelo matemático muy simple, basado en ecuaciones diferenciales, con el cual modelizaremos la dinámica de población de unas células del SI muy destacadas: las células T. Además, acompañaremos estos resultados con simulaciones de dicho modelo.

1.1. Motivación

- Matemáticas en este mundillo
- (Grandes problemas de la inmunología)
- Cómo ayudan las matemáticas
- Buscar preguntas sin resolver del SI
- (Grandes problemas de la inmunología)

La habilidad de nuestro sistema inmune (SI) para protegernos de los patógenos es ciertamente apasionante. Las células inmunes deben saber cómo diferenciar a las células amigas de las enemigas, cómo y dónde actuar.

Son diversas las amenazas a las que el SI tiene que enfrentarse y dar una respuesta eficiente y proporcional. Estas amenazas pueden ser de naturaleza biológica (agentes patógenos), físico-químicas (como contaminantes o radiaciones) o internas (por ejemplo, las células cancerosas).

A lo largo de los años, muchas preguntas sobre el funcionamiento del SI han sido respondidas, pero aún quedan muchas otras por responder: ¿Quién regula la actuación del SI? ¿qué influye en la respuesta inmune?, ¿cuál es el *software* que llevan las células inmunes?... PROBLEMAS SIN RESOLVER EN INMUNOLOGÍA EN GENERAL (BUSCAR)

Si bien parece natural pensar que hay un órgano que actúa de director, ese órgano, si existe, aún no se ha encontrado. Incita, por tanto, a considerar, que las células inmunes basan su actuación en la información local que encuentran a su alrededor. Y sobre esta suposición construiremos un modelo que describa las dos actuaciones básicas, división y muerte celular, que desarrollan las células inmunes que vamos a estudiar: las células T.

De este comportamiento aparentemente complejo destacaremos la simplicidad: las células T tienen un número muy limitado de opciones, y estas vienen determinadas por el ambiente en el que se mueven y la información que recogen de él.

A pesar de que en este trabajo nos centraremos en una tarea muy particular del SI, como es la dinámica de población de las células T, no debemos olvidar que estas células no son las únicas que forman parte de él, hay muchas otras, y de diversos tipos, interactuando con ellas. Pongamos un ejemplo que ayude a entender la dimensión del asunto: supongamos que estamos viendo un partido de fútbol en la televisión y nos enfocan a un jugador que va corriendo a toda velocidad y luego para en seco. Esto no parece tener mucho sentido. Después, repiten la misma jugada con un campo de visión más amplio, donde podemos ver todo el terreno de juego. Ahora entendemos que el jugador ha parado porque el equipo contrario se hizo con el balón que él estaba esperando.

Para la realización de este estudio presentaremos un modelo matemático, basado en ecuaciones diferenciales, que describa la dinámica de las células T, así como simulaciones de este mismo modelo...(a ver qué se hace aquí). —————

A pesar de la descentralización en sus tareas y del poco margen de maniobra, es asombroso que el resultado que nos ofrece el SI sea tan eficiente.

1.2. Objetivos

- Estudiar el entorno biológico sobre el que se sustenta este TFG.
- Estudiar y entender el modelo propuesto y sus aplicaciones.

- Desarrollar simulaciones de dicho modelo que complementen la teoría vista.

1.3. Plan de trabajo

Aquí se describe el plan de trabajo a seguir para la consecución de los objetivos descritos en el apartado anterior.

1.4. Estructura del documento

Estado de la Cuestión

2.1. Cuestiones básicas de inmunología

Antes de comenzar es conveniente introducir una serie de definiciones y explicaciones básicas referentes al sistema inmune y a los procesos que este lleva a cabo. De esta manera, los conceptos y modelos que se expondrán más adelante serán entendidos en su contexto y sin ningún impedimento terminológico. Recordemos que, a pesar de que este trabajo se centra en un modelo matemático, este modelo no puede pensarse fuera de su contexto biológico. De esta manera todos los resultados que se obtienen deben tener cabida dentro de este mismo ámbito. Es por ello que tener una noción, al menos básica, como la que aquí se expone, sobre el sistema inmune es esencial para su entendimiento y posterior análisis.

En la Sección 1 de Introducción ya decíamos que el sistema inmune funciona como un equipo. Este está compuesto por numerosas células, proteínas y otros agentes de distinto tipo que trabajan de forma coordinada para dar una respuesta eficaz y proporcional al ataque recibido. Este último adjetivo es muy importante: necesitamos que la actuación de nuestro sistema inmune no sea insuficiente, lo que podría acarrear alguna inmunodeficiencia, ni tampoco excesiva, que es lo que ocurre, por ejemplo, con las alergias: el sistema inmune reacciona de manera exagerada a ciertos antígenos que son, en la mayoría de casos, inofensivos, dando lugar a malestar general, fiebre, estornudos y, en casos muy graves, puede llegar a tener consecuencias fatales. Otro de los requisitos que debe tener un buen sistema inmune es la capacidad para identificar a quién atacar, en algunos casos se producen alteraciones de este sistema inmunitario que provocan que las células del propio organismo sean atacadas. Es lo que se conoce como enfermedades autoinmunes, entre ellas encontramos la celiaquía, la artritis reumatoide o el cáncer.

Ahora que sabemos las características que debe tener una respuesta inmune veamos cómo lo hace: a continuación veremos los mecanismos de los que dispone el sistema inmune y cómo los utiliza. Haremos un recorrido desde lo más básico, comenzando por el *sistema inmune innato*, hasta conceptos más avanzados referentes al *sistema inmune adaptativo*. Dedicaremos buena parte de esta sección a entender qué son las células T y cual es su papel en el desarrollo de una respuesta ante una infección aguda. Como veremos, este tipo de células inmunes juega un papel primordial y, además, serán las grandes protagonistas de este trabajo de fin de grado.

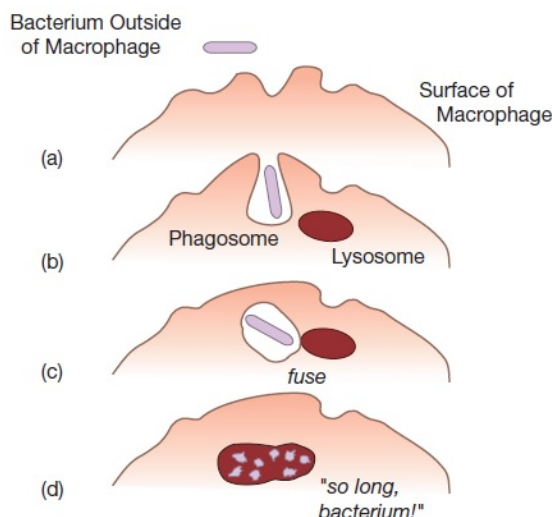


Figura 2.1: Fagocitosis.

2.1.1. El sistema inmune innato

Comencemos por lo más simple: las barreras físicas. La piel y la mucosa de nuestro sistema respiratorio, digestivo y reproductivo intentan que virus, bacterias, hongos o parásitos no entren en nuestro organismo. Es la primera defensa que tenemos y es bastante efectiva en muchos casos pero, ¿qué pasa si estos agentes logran atravesar esta barrera?

Aquí entra en juego lo que se denomina *sistema inmune innato*, recibe este nombre porque parece la defensa “natural” que todo animal tiene. De hecho, muchos mecanismos de este sistema inmune innato llevan con nosotros más de 500 millones de años (Sompayrac, 2016). A pesar de que dispone de mecanismos mucho más sencillos que el *adaptativo*, el papel que tiene es fundamental, pues permite dar una primera respuesta rápida ante una infección. Un ejemplo podría ser el de una infección bacteriana. Las bacterias, una vez que entran al organismo, se reproducen a gran velocidad. Para que el sistema inmune pueda vencerlas es necesaria una primera actuación que no requiera mucho tiempo de preparación, para poder atacar cuanto antes. Es el *sistema inmune innato* quien se encarga.

Entre las armas de las que dispone encontramos proteínas, fagocitos y células NK (*Natural Killer*), que son un tipo de linfocito producido en la médula ósea y que se distribuye por la piel, el intestino, el hígado, los pulmones y el útero, entre otros tejidos (Taborda et al., 2014). Pero centrémonos en uno de sus componentes más famosos: los *macrófagos*. Su nombre compuesto por dos palabras griegas: “*macro*”, que significa grande y “*fago*”, que significa comer, lo dice todo. En efecto, los *macrófagos* son células que se comen invasores mediante un proceso llamado *fagocitosis*, que ilustra la Figura 2.1. El mecanismo es muy similar al utilizado por una ameba. Los *macrófagos* rodean a una partícula sólida con su membrana, formando pequeños “brazos” conocidos como *pseudópodos*. Una vez que el *macrófago* tiene en su interior a la bacteria, la degrada en una vesícula llamada *lisosoma*. Esta contiene sustancias que podrían degradar hasta el propio *macrófago* si salieran de esta vesícula.

Durante la batalla con las bacterias, los *macrófagos* producen y secretan unas proteínas llamadas *citoquinas*. Estas son hormonas que facilitan la comunicación entre células del sistema inmune y que cobrarán un papel muy relevante en los capítulos que siguen. Podríamos decir que los *macrófagos* hacen el papel de centinelas, que cuando ven al enemigo mandan señales (*citoquinas*) para reclutar a más defensores. A continuación, veremos

otros tipos de células, en este caso referentes al *sistema inmune adaptativo*.

2.1.2. El sistema inmune adaptativo

El nombre es bastante descriptivo y, valga la redundancia, gracias a él somos capaces de adaptar nuestras defensas contra nuevos invasores. Pero no fue hasta los años 70 cuando tuvimos constancia de esta habilidad adaptativa. Por aquel entonces Edward Jenner, conocido como *el padre de la inmunología*¹, comenzó a vacunar a la población inglesa contra el virus de la viruela, en esa época este virus fue la causa de numerosas muertes y desfiguraciones. Lo que Jenner observó es que los ganaderos que se dedicaban a ordeñar vacas y que contraían el virus de la viruela bovina (*cowpox*, en inglés) raramente contraían la viruela. Así que Jenner decidió llevar a cabo un experimento, poniendo en práctica el método conocido como *variolización*² que aprendió en el hospital de San Jorge de Londres: para ello, guardó pus de uno de los ganaderos con viruela bovina y lo usó para inocular a un niño sano, James Phillips. El resultado fue una fiebre leve que desapareció a los pocos días, después Phillips fue reinoculado con pus proveniente de una persona con viruela, pero no contrajo la enfermedad. De esta manera, Jenner demostró que el sistema inmune humano podía proporcionar armas para protegernos de un intruso que no había visto antes, ¡había inventado la vacuna!. Lo que debemos remarcar es que la vacuna contra la viruela solo protegía contra esta enfermedad o algunas causadas por virus similares, como en el caso de la viruela bovina. Es decir, el sistema inmune adaptativo se adapta para defendernos de invasores *específicos*.

Veamos ahora qué forma tienen estos invasores: seguro que el término *anticuerpo* resulta familiar, pero ¿a qué nos referimos exactamente con él? Los *anticuerpos* no son más que proteínas especiales que circulan por la sangre, y el agente que hace que se produzcan se denomina *antígeno* (en el ejemplo anterior, el *antígeno* sería el virus de la viruela). Gracias a su estructura, los *anticuerpos* son capaces de encajar en un determinado *antígeno*, como vemos en la Figura 2.2. Es decir, los *anticuerpos* son únicos y sirven para defender al organismo de un *antígeno* concreto.

La misión principal de los *anticuerpos* es identificar a los “indeseables”, dejando que el trabajo sucio lo hagan otros. Es decir, gracias a la presencia de *anticuerpos*, otras células, como los ya conocidos *macrófagos* son capaces de identificar a los atacantes. Pero... ¿qué ocurre cuando un virus ya ha entrado en una célula de nuestro cuerpo? Los *anticuerpos* no pueden alcanzarlo y el virus puede dedicarse a replicarse cuanto quiera. En este momento, es el turno de las células protagonistas de este trabajo, las células T.

2.1.2.1. Las células T

Al igual que las células B, las células T se producen en la médula y ambas son muy similares en cuanto a su apariencia, de hecho, con un microscopio ordinario, un inmunólogo no sabría diferenciarlas (Sompayrac, 2016). La superficie de las células T también consta de unas moléculas que permiten la interacción con los *anticuerpos* llamados receptores (TCR, *T Cell Receptors*). Estos receptores son de gran importancia, pues son el medio que tienen las células para obtener información de su entorno y poder tomar decisiones en base a ello. Por ejemplo, cuando los receptores de una célula T enlazan con el correspondiente antígeno, las células proliferan para dar lugar a otras con la misma especificidad, es decir,

¹<https://historia.nationalgeographic.com.es/a/edward-jenner-probablemente-cientifico-que-mas-vidas-ha-sal-14242>

²Este proceso consistía en inocular material infectado a una persona sana y fue introducido en Londres en 1721 por Lady Montagu, esposa del embajador inglés en Turquía.

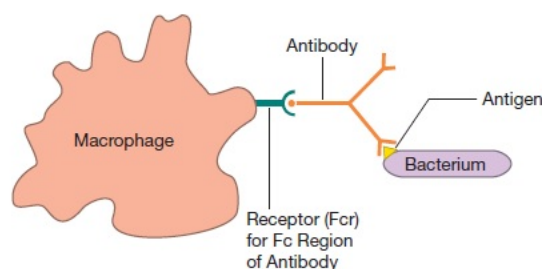


Figura 2.2: Macrófago reconociendo una bacteria gracias a la acción anticuerpo-antígeno.

que enlacen con el mismo antígeno. Esta decisión de reproducción, que discutiremos con más detalle en los capítulos que siguen, es específica y lenta, tarda alrededor de una semana en completarse (Sompayrac, 2016), lo que contrasta con la respuesta rápida que nos ofrecía el *sistema inmune innato*.

Hemos visto algunas de las similitudes que tienen las células B y T. Veamos algunas de sus diferencias: las células T maduran en el timo, de ahí la T de su nombre, mientras que las B maduran en la médula ósea. Además, las células B producen *anticuerpos* que pueden reconocer cualquier molécula orgánica, las células T, por su parte, están especializadas en el reconocimiento de un *antígeno* específico y sus receptores permanecen siempre adheridos a la membrana celular y no pueden ser expulsados en forma de *anticuerpo* como en el caso de las células B.

Hay distintos tipos de células T atendiendo al papel que desempeñan, los tres más importantes son:

- *Killer T-Cells*: su misión es la de reconocer las células que han sido infectadas y, tras este proceso de reconocimiento, las inducen al suicidio. De esta manera muere el virus pero también la célula que había sido infectada por el. Constituyen una de las armas más potentes del sistema inmune.
- *Helper T-Cells*: se encargan de regular la respuesta inmune. Una de sus tareas principales es secretar *citoquinas* para controlar que la respuesta inmune sea proporcional y las células T no reaccionen de manera exagerada.
- *Regulatory T-Cells*: estas mantienen la tolerancia a antígenos propios, previniendo la aparición de enfermedades autoinmunes.

Cuando las células T salen del timo se encuentran desactivadas, en un estado *naïve* y se dedican a circular por los órganos linfoides secundarios, cuyo máximo representante es el nodo linfático. Allí pueden encontrarse con células provenientes del foco de una infección, que han fagocitado a algún agente infeccioso. Estas presentan en su membrana ciertos *antígenos*, que son reconocidos por las células T gracias a su TCR. Si este *antígeno* se reconoce como extraño, la célula T se activa, convirtiéndose así en una célula efectora, capaz de secretar *citoquinas* o de ir a la zona afectada a combatir al *antígeno* activamente. Una vez que las células han sido activadas, estas comienzan a proliferar masivamente, incrementando la población de células T activadas hasta en un factor de 10^6 veces, en pocos días, las células pueden pasar por unos 15-20 ciclos de reproducción (Arias et al., 2014). Este proceso se conoce como *expansión clonal*.

Una vez que las células han sido activadas, se han reproducido dando lugar a clones específicos para un determinado *antígeno* y este ha sido vencido, la mayoría de ellas mueren, restaurando así los niveles de población iniciales. Proceso conocido como *contracción clonal*.

Esto tiene sus ventajas y sus inconvenientes: está bien porque no queremos que nuestro organismo conserve demasiadas células T viejas. Sin embargo, sería de gran utilidad tener cerca a alguna de estas células experimentadas cerca para poder reaccionar más rápido en caso de que el mismo invasor vuelva a aparecer. Lo que hace nuestro sistema inmune es mantener un pequeño porcentaje de la población (5 – 10 %) como células de memoria (Arias et al., 2014). Se llaman así porque guardan información del *antígeno* contra el que combatieron son más fáciles de activar y nuestro cuerpo puede dar una respuesta inmune más rápidamente.

A lo largo de este trabajo nos centraremos en esta última parte, en el proceso de decisión entre división o suicidio celular de una célula T durante la respuesta inmune. En la sección y los capítulos que siguen veremos cómo se ha abordado este problema, aún desconocido, desde el punto de vista matemático y las conclusiones que se han extraído.

2.2. Cooperación entre dos ciencias: Matemáticas y Biología

En esta sección trataremos de ver la intersección entre dos ciencias muy distintas: las matemáticas y la biología, y daremos algunos ejemplos de colaboraciones y modelos matemáticos creados para reproducir e investigar distintos procesos biológicos. Nos centraremos en aquellos referidos a las células T, sobre todo al caso que nos ocupa: la dinámica de población de las mismas durante la respuesta inmune.

A pesar de que las matemáticas han influido en investigaciones biológicas muy importantes como los trabajos de Gregor Mendel en genética y los de Theodor Boveri en la naturaleza de los cromosomas (Castro et al. (2016), Esteban et al. (2003)), las colaboraciones matemáticas-biología no han sido muy frecuentes. Causa que puede ser justificada por el evidente contraste académico que tienen ambas y que veremos un poco más detalladamente en la sección siguiente. Dedicemos ahora unas líneas a entender por qué los modelos matemáticos son una potente herramienta en el campo de la investigación, más concretamente en el área de la biología: en Gunawardena (2014) se expone que un modelo matemático es una máquina lógica que convierte hipótesis en conclusiones. Si el modelo es correcto y las hipótesis son ciertas entonces debemos, por lógica, creer sus conclusiones. Esta garantía lógica permite al matemático que desarrolla el modelo navegar con confianza lejos de las hipótesis y, probablemente, más lejos del lugar al que la intuición permite llegar. Sin embargo, no debemos confundirnos, los modelos no dan respuestas seguras, son, en la mayoría de casos, predicciones que son consecuencia lógica de las hipótesis. En palabras de James Black ³, son descripciones precisas de nuestro patético pensamiento («*accurate descriptions of our pathetic thinking*»).

Los modelos son herramientas en las que un biólogo se puede apoyar, pero no todos los modelos son igual de útiles. Veremos las guías que sugiere Gunawardena (2014) para elaborar un buen modelo matemático:

1. *Formula una pregunta.* En ocasiones los modelos matemáticos no son diseñados para el avance del conocimiento de la biología, solo responden a investigaciones matemáticas que se basan, aparentemente, en problemas biológicos. Como ya se ha comentado en alguna ocasión, los modelos deben centrarse en aportar información que el biólogo desconocía. Intentar responder con el modelo a una pregunta puede ser clave a la hora de desarrollarlo con criterio, para que pueda ser juzgado por profesionales fuera del ámbito matemático.

³Biografía de este famoso farmacólogo: <https://www.britannica.com/biography/James-Black>

2. *Hazlo simple.* Incluir todos los procesos bioquímicos puede tranquilizar a los biólogos pero no hará que el modelo sea mejor, de hecho se convertirá en un modelo repleto de parámetros, poco flexible, difícil de estudiar y simular. Es mejor tener unas hipótesis simples y claras, intentando buscar una abstracción del problema.
3. *Si el modelo no puede ser refutado, entonces no está diciendo nada interesante.* No es suficiente con que el modelo reproduzca hechos observados. En muchas ocasiones el ajustar demasiado el modelo provoca que lo seleccionemos para que se ajuste a lo que queremos explicar dejando un modelo poco flexible, que apenas aporta nuevo conocimiento.

Podemos distinguir dos tipos de estrategia en cuanto a los modelos se refiere: Modelado hacia adelante (*forward modeling*) o inverso (*reverse modeling*). El modelado inverso empieza con los datos experimentales, construye correlaciones entre ellos y les da estructura con un modelo matemático. Por su parte, el modelado hacia adelante empieza desde lo conocido, o sospechado, expresado en la forma de un modelo, a partir del cual se hacen predicciones.

El modelado inverso se ha utilizado con el fin de analizar el exceso de datos genómicos y postgenómicos y, a veces, se equipara erróneamente con la biología de sistemas. Ocasionalmente ha sugerido nuevas ideas conceptuales, pero se ha utilizado con mayor frecuencia para sugerir nuevos componentes o interacciones moleculares, que luego han sido confirmados por enfoques biológicos convencionales. Los modelos en sí mismos han tenido menos importancia para comprender el comportamiento del sistema que como un contexto matemático en el que la inferencia estadística se vuelve factible. En contraste, la mayor parte de nuestra comprensión del comportamiento del sistema, como en conceptos como la homeostasis o la retroalimentación, han surgido del modelado hacia adelante (Gunawardena, 2014).

El descubrimiento del microscopio a finales del siglo XVII provocó una revolución en la biología al revelar mundos invisibles y anteriormente desconocidos. Las matemáticas pueden ser interpretadas en la actualidad como un microscopio más general, ya que, pueden revelar mundos invisibles en todo tipo de datos, no solo ópticos. Por ejemplo, la tomografía computarizada puede revelar una sección transversal de una cabeza humana a partir de la densidad de los rayos X sin necesidad de abrir la cabeza. Charles Darwin tenía razón cuando escribió que las personas con una comprensión «*de los grandes principios principales de las matemáticas ... parecen tener un sentido adicional*» (Darwin, 1887). Los biólogos de hoy reconocen cada vez más que las matemáticas apropiadas pueden ayudar a interpretar cualquier tipo de datos. En este sentido, las matemáticas son el próximo microscopio de la biología ⁴.

2.2.1. Modelos matemáticos *versus* inmunología experimental

Como hemos visto, son algunas las aportaciones que las matemáticas han hecho al campo de la biología. Sin embargo, muchos de las áreas de la biología se han especializado en gran medida. Esto provoca que una mayor cantidad de detalles sea necesaria para entender los conceptos o sistemas que se estudian y que, por tanto, los modelos matemáticos, que tienden a simplificar y a hablar en términos de fórmulas y ecuaciones y, en muchos casos son difíciles de explicar, como en el caso de la inteligencia artificial, hayan sido mirados *con sospecha*. En el área de la inmunología esto no es muy diferente, en Castro et al. (2016) se

⁴<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535574/>

exponen algunas de las razones por las cuales los modelos matemáticos y la inmunología experimental se han mantenido separados:

1. El descubrimiento de nuevos agentes y fenómenos del sistema inmune, acompañados de nueva jerga.
2. El avance rápido de la tecnología y la producción de cada vez más datos.
3. El contraste del entorno académico, cultura y terminología de ambas ciencias.

Puede parecer que las dos primeras sugieren un acercamiento entre las dos ciencias. En muchos procesos biológicos, como los dinámicos, la intuición es insuficiente. Por ejemplo, las dinámicas de poblaciones son bastante complicadas de imaginar, mientras que con un modelo podemos obtener una imagen visual muy simple que nos aporte información sobre aspectos conocidos del comportamiento de la población pero también aspectos desconocidos que el modelo predice. Y es que, insistimos, un buen modelo no es aquel que se limita a reproducir hechos observados. Bien es cierto que el hecho de que en los modelos el fondo biológico se diluya viene dado por la razón 3, ambas ciencias son muy distintas: mientras que la biología basa buena parte de su estudio en la experimentación y la observación, los matemáticos se focalizan en el rigor y en la simplicidad de la formulación del problema. Se podría decir que para los biólogos hay demasiada matemática en los modelos y para los matemáticos más puros es insuficiente (Herrero).

A continuación mencionaremos algunos ejemplos en los que los modelos matemáticos han aportado nuevo conocimiento al campo de la inmunología, concretamente al enfocado en el estudio de las conocidas células T.

2.2.1.1. Movimiento de las células T: ¿dirigido o aleatorio?

En la Sección 2.1.2.1 contamos que las células T interactúan en los nodos linfáticos con células que presentan antígenos, provenientes de zonas infectadas. Visto desde fuera, el encuentro de una célula T con aquella que presenta el antígeno puede ser como *buscar una aguja en un pajar* (Castro et al., 2016). En el siglo XX, se tenía la hipótesis de que las células T eran guiadas a las células que presentaban antígeno por medio de señales (*citoquinas*).

Una nueva hipótesis surgió a raíz de la publicación de varios artículos: Miller et al. (2002), Stoll et al. (2002) y Bousso et al. (2002). Sus imágenes *in vivo* sugerían que el movimiento que seguían las células T era aleatorio, caótico, alejándose así de la hipótesis anterior. Sin embargo, a pesar de que esta nueva hipótesis concordaba con la observación la situación no era tan simple debido al sesgo que se podría introducir en el seguimiento de las células. Por ejemplo, el movimiento dirigido en un medio lleno de obstáculos, como otras células, puede parecer tener cierto carácter aleatorio. La mejor manera de acabar con estos sesgos es usar un modelo matemático que no solo aporte pistas cualitativas sobre los mecanismos a estudiar sino que permita, en aquellos casos donde se dude sobre varias hipótesis, describir cuantitativamente la manera en la que diferentes mecanismos se combinan en el experimento para probar la validación del modelo. Varios modelos fueron propuestos, desde los más sencillos hasta algunos más complejos basados en autómatas, donde las células se rigen mediante reglas estocásticas. Es probable que ambos métodos, dirigido y caótico, estén involucrados pero la respuesta aún se desconoce (Castro et al., 2016). Se necesitan más iteraciones observación-modelo-predicción-observación para dar con la respuesta, los modelos no pueden ser tratados como una evidencia, sino como una herramienta de investigación.

2.2.1.2. Dinámica de las células T. Decisión entre división o apoptosis

Antes de ver los distintos trabajos que se han realizado en este ámbito, pongámonos en situación. En 2.1.2.1 decíamos que cuando las células T se activan en presencia de un *antígeno* estas comienzan a reproducirse rápidamente para combatir la infección y, una vez superada, muchas de ellas se suicidan restaurando los valores de población iniciales. Es lo que denominábamos como *expansión clonal* y *contracción clonal*. Más aún, los experimentos realizados ponen de manifiesto que la presencia del *antígeno* no es suficiente para desencadenar la decisión de división o apoptosis, las células T activadas continúan reproduciéndose incluso cuando el estímulo (*antígeno*) está ausente y algunas se suicidan aún cuando la infección persiste (Arias et al., 2014). Esto es un hecho observado, lo que se desconoce es el mecanismo de decisión por el cual una célula decide dividirse o morir. Varios modelos matemáticos, desarrollados bajo diferentes hipótesis, han sido propuestos para abordar este asunto: por una parte, se ha sugerido que el proceso de activación de las células T en estado *naïve* desencadena un programa bastante independiente de la estimulación por *antígeno*. Así las cosas, una célula T efectora, por tanto, ya activada, comienza una serie de divisiones, desde un mínimo entre 7 y 10 y un máximo variable (relacionado con la estimulación por *antígeno* que recibe cada célula de manera individual). Después de estas divisiones, la célula se suicida. Bajo esta suposición, la cantidad de antígeno que percibe una célula T en estado *naïve* durante su activación determina las divisiones de todas sus células hijas. Para hacer este modelo un poco más flexible, se propuso que este programa pudiera estar regulado también mediante *citoquinas* y no solo la presencia de *antígeno*, aunque los detalles no han sido formulados aún (Arias et al., 2014). Por otro lado, se han propuesto alternativas a este modelo basadas en procesos estocásticos. Esto es, la decisión entre división o apoptosis de una célula T viene determinado por la competición de dos relojes estocásticos. Como ocurría en el caso anterior, los procesos celulares y moleculares específicos para dilucidar que este podría ser el algoritmo de decisión aún están en el aire.

A continuación presentamos otro modelo, expuesto en Arias et al. (2014), cuyas hipótesis biológicas, ecuaciones y simulaciones se desarrollan durante los capítulos siguientes. Es un modelo basado en la acción de dos proteínas inhibidoras, Retinoblastoma (Rb) y célula B linfoma-2 (Bcl-2). Dependiendo de la concentración de estas dos sustancias, la célula tomará la decisión de dividirse o, por el contrario, de suicidarse.

Capítulo 3

Modelo matemático

En este capítulo exponemos un modelo matemático sencillo que da una posible explicación al mecanismo de decisión entre reproducción y muerte de las células T. Para este algoritmo, se han supuesto una cantidad mínima de procesos bioquímicos conocidos y, a partir de ellos, se ha logrado un modelo que, a pesar de su simplicidad, es capaz de ajustarse a hechos observados.

En el siguiente capítulo se recogen una serie de simulaciones de este modelo, así como un análisis de las mismas.

3.1. Introducción

Como ya sabemos, las células T juegan un papel fundamental en cuanto a la defensa de patógenos se refiere. Una vez que se detecta el patógeno, estas se activan y diferencian en células T efectoras. Es entonces cuando empiezan a reproducirse de manera rápida para intentar paliar los efectos dañinos producidos por estos agentes. Durante este proceso de división masiva, la población puede llegar a incrementarse hasta 10^6 veces. Nos referiremos a esta etapa como *expansión clonal*. Una vez que el patógeno ha sido vencido, los niveles de población se restauran mediante un proceso denominado *contracción clonal*. Aunque durante esta última etapa muchas células T mueren, alrededor de un 5-10 % quedan, son las células T de memoria, células listas para dar una respuesta más rápida si el mismo patógeno vuelve a aparecer. La *expansión y contracción clonal* pueden ser vistas desde una perspectiva global como la manifestación de muchas decisiones individuales, recordemos que las células T basan sus decisiones únicamente en la información que recogen de su entorno.

Hechos experimentales demuestran que la aparición de un patógeno no es suficiente para la toma de decisión entre división o muerte de la célula. Las células T continúan dividiéndose en la ausencia de este estímulo o cometen apoptosis cuando este persiste. Siguiendo estos hechos, asumiremos en nuestro modelo que estas decisiones vienen determinadas por la competición de dos moléculas inhibitoras: Retinoblastoma (Rb), que previene la expresión de genes necesarios para que la célula pueda continuar el ciclo celular y dividirse, y célula B linfoma-2 (Bcl-2), que bloqueará la muerte celular. También tendremos en cuenta que las células T se comunican con el exterior gracias a sus TCR y, por tanto, sus decisiones se ven influenciadas por la cantidad de receptores que tengan, es decir, cuantos más receptores, más estímulos serán capaces de percibir.

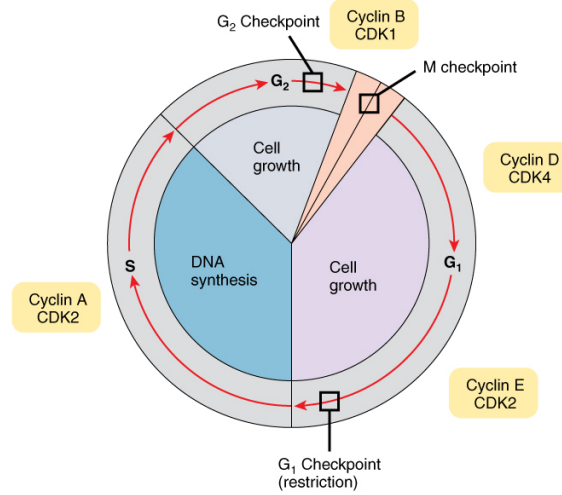


Figura 3.1: Representación del ciclo celular.

3.2. Hipótesis biológicas y modelo matemático

3.2.1. Hipótesis biológicas

En lo que sigue explicaremos con detalle las tres hipótesis biológicas en las que se centra nuestro modelo. Cabe destacar que estas se basan en hechos contrastados y observados en el campo de la biología y que no constituyen, en ningún caso, la explicación al problema que se modeliza. Es decir, no son las hipótesis las que se ajustan al modelo, sino el modelo el que se basa en estos hechos. Bien es cierto que estas hipótesis son los únicos hechos que se conocen, pero son suficientes para la formulación de un modelo sencillo y con resultados relevantes.

3.2.1.1. La competición entre dos moléculas inhibidoras determina la decisión y la duración de la vida de una célula T

La división celular, así como, el programa de apoptosis están bloqueados al comienzo de la formación de las células T. Como ya avanzábamos en la introducción 3.1, la acción de dos moléculas inhibidoras, Retinoblastoma (Rb) y célula B linfoma-2 (Bcl-2), va a tener un papel clave no solo en la decisión entre apoptosis o división de las células T, sino también en el momento en el que deben hacerlo. Por una parte, Rb frena el inicio del ciclo celular. Para desactivar esta función y que la célula pueda dividirse, es necesario que un número suficiente de estas moléculas sea fosforilado ¹. Por otra parte, las proteínas Bcl-2 bloquean el camino hacia la muerte celular durante infecciones agudas, mediante la contención de la acción de otras proteínas como *Bax* o *Bim*.

Para nuestro modelo estableceremos que la célula pasa el *punto de restricción* ² (ver Figura 3.1) si la cantidad de Bcl-2 o de Rb cae por debajo de cierto límite, dando lugar al inicio de la muerte celular o división, respectivamente. Es decir, cuando el número de moléculas de Rb activas disminuye hasta un valor crítico, la célula abandona G_1 para iniciar la división celular y, cuando la cantidad de moléculas de Bcl-2 alcanza un umbral, la célula abandona G_1 para poner en marcha los mecanismos que llevan a la muerte celular. La

¹Fosforilación: adición de un grupo fosfato a cualquier otra molécula.

²El punto de restricción es el punto entre las fases G_1 y S , donde pasamos del crecimiento celular a la división.

variación en las dinámicas de Rb y Bcl-2 da una explicación de la variabilidad observada en la duración de la fase G_1 de las células y, consecuentemente, en la duración de sus vidas.

3.2.1.2. Los receptores de membrana regulan las dinámicas de Rb y Bcl-2

La fluctuación en la cantidad de Rb y Bcl-2 depende de unas proteínas llamadas *citoquinas*³. Estas pueden inducir tanto la fosforilación de Rb, en cuyo caso se denominan *citoquinas de proliferación*. Como tener un efecto positivo o negativo en cuanto a la cantidad de Bcl-2 se refiere, en ese caso nos referiremos a ellas como *citoquinas de supervivencia* o *muerte*, respectivamente.

El punto importante es que la acción que las citoquinas llevan a cabo se produce gracias sus interacciones con receptores de membrana específicos. De esta manera, el efecto que percibe una célula T depende, no solo de la cantidad de citoquinas del ambiente, sino también del número de receptores de membrana de la célula. De esta manera, si, por ejemplo, tenemos una concentración muy alta de cierta citoquina, podríamos asumir que el efecto que esta va a tener en una célula T vendrá determinado por la cantidad de receptores de membrana específicos para ella que posea la célula en cuestión. También sabemos que el número de receptores de membrana de una célula varía a lo largo de su vida, haciendo así que células adyacentes que compartan un entorno similar (la concentración de citoquinas sea la misma, por ejemplo) presenten comportamientos distintos si expresan diferentes receptores de membrana.

3.2.1.3. Las células T naïve se dividen de manera asimétrica después de su activación.

Postulamos que tanto los fenotipos de las células T efectoras como los de las células T con memoria se determinan durante la sinapsis inmune. Esto es, una célula T en estado naïve puede diferenciarse en una célula T efectora o en una célula T de memoria. Por su parte, una vez diferenciadas, las células T efectoras y de memoria, se dividen de manera simétrica, es decir, las células hijas heredarán el tipo la madre, y ambos tipos pueden considerarse indistinguibles durante la respuesta inmune.

3.2.2. Modelo matemático

Basándonos en las hipótesis anteriormente formuladas proponemos a continuación una serie de ecuaciones, con variables continuas y discretas, que darán forma al algoritmo de decisión de nuestro estudio. Como ya habíamos avanzado, se trata de un modelo sencillo, tanto es el caso que los sistemas de ecuaciones diferenciales de primer orden propuestos tienen una solución explícita. Sin embargo, es esta misma sencillez lo que hace de él un modelo tan potente, pues, como veremos en el capítulo siguiente, obtenemos resultados que no solo se ajustan a los hechos observados sino que sacan a la luz comportamientos poblacionales difícilmente observables desde un laboratorio.

Antes de expresar en términos matemáticos las condiciones del modelo, damos cabida a la notación y a algunas aclaraciones previas:

- Denotaremos por $c(t)$ y $a(t)$ la cantidad de Rb y Bcl-2 activa en tiempo t , respectivamente.

³citoquinas: son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, entre otros. Ver <https://es.wikipedia.org/wiki/Citocina>

- Establecemos, sin pérdida de generalidad, que los límites que determinan la decisión entre división o apoptosis (ver hipótesis 3.2.1.1) estarán en $c(t) = 0$ y $a(t) = 0$, respectivamente. De acuerdo a esta hipótesis definimos:
 - *Decisión*: Fase que parte desde el nacimiento de la célula hasta que una de las células inhibitoras alcanza el límite establecido.
 - *Ciclo*: Fase que se extiende desde la *punto de restricción* hasta la división celular.
 - *Apoptosis*: Tiempo de vida de la célula que comprende desde la desactivación de Bcl-2 y la finalización del programa de muerte celular ACAD (Activated T Cell Autonomous Death).
 - *División*: Estado final después de que la célula haya entrado en la fase de ciclo.
 - *Muerte*: Estado final después de haberse completado la fase de apoptosis.
- R_i será el receptor de la i -ésima citoquina y $r_i(t)$ será la cantidad de ese receptor en tiempo t .
- r_T es el número de señales TCR/antígeno percibidas por la célula T correspondiente.
- Los parámetros μ_{Tc} y μ_{Ta} denotan la tasa de cambio de las moléculas inhibitoras por cada señal del TCR. Mientras que los parámetros μ_{ic} y μ_{ia} representan la tasas de cambio de las moléculas inhibitoras por cada señal R_i .
- λ_{Tj} es la tasa de cambio del receptor R_j por cada señal del TCR. Mientras que λ_{ij} es la tasa de cambio del receptor R_j por cada señal R_i .
- k es el número de receptores de membrana.

Así las cosas, ya estamos en condiciones de presentar las ecuaciones del modelo. Como ya hemos visto en la Sección 3.2.1, la dinámica de los inhibidores está controlada por las señales que recibe la célula de sus receptores de membrana durante la fase de decisión. Además, este número de señales depende del número de receptores de la célula. Si ponemos todas estas hipótesis en conjunto, llegamos a unas ecuaciones como las siguientes:

$$\begin{cases} \dot{c}(t) = \mu_{Tc}r_T(t) + \sum_{j=1}^k \mu_{jc}r_j(t) \\ \dot{a}(t) = \mu_{Ta}r_T(t) + \sum_{j=1}^k \mu_{ja}r_j(t) \end{cases} \quad (3.1)$$

Con el sistema 3.1, ponemos de manifiesto que las concentraciones de Rb y Bcl-2, representadas por $c(t)$ y $a(t)$, respectivamente, dependen del número de señales TCR/antígeno (r_T) y, del número de receptores de membrana que posea la célula en cuestión.

Asumimos que los receptores de membrana involucrados en el algoritmo de decisión de las células T son independientes y tienen efectos aditivos. Según la hipótesis 3.2.1.2, asumimos que las células son capaces de “contar” el número de señales que llegan, cuando estas llegan a cierto número la célula se divide o se suicida. De acuerdo con estas relaciones lineales obtenemos un modelo más robusto, puesto que configuraciones similares de receptores de membrana provocarán decisiones celulares similares.

Luego, para los receptores de membrana proponemos la siguiente ecuación:

$$\dot{r}_i(t) = \lambda_{Ti}r_T(t) + \sum_{j=1}^k \lambda_{ji}r_j(t) \quad \text{para } i = 1, \dots, k \quad (3.2)$$

3.2.2.1. Aspectos de la modelización

- Las condiciones $a(t) \geq 0$, $c(t) \geq 0$ y $r_i(t) \geq 0$, para $i = 1, \dots, k$ definen el dominio de las ecuaciones 3.1 y 3.2 durante la fase de decisión.
- Cualquier receptor con valor negativo $r_i(t) \leq 0$ es *reseteado* a 0 sin cambiar la fase de decisión en la que está la célula.
- Por su parte, las condiciones $a(t) = 0$, $c(t) = 0$ desencadenan el inicio de la fase de apoptosis y ciclo, respectivamente. Estas fases son excluyentes y no se pueden revertir mediante estimulación por citoquinas. Además tienen longitud constante que denotaremos por t_{apo} y t_{cycle} .
- Si la célula progresa en la fase de ciclo los valores de $a(t)$ y $c(t)$ deben ser reiniciados para que las células hijas puedan comenzar la fase de decisión otra vez.
- Una vez que la célula termina la fase de apoptosis es retirada de la población.
- Los parámetros λ_{ji} , μ_{ic} , μ_{ia} , μ_{Tc} , μ_{Ta} , $c(0)$ y $a(0)$ se consideran parámetros estructurales, es decir, se refieren a procesos biológicos que permanecen constantes durante la simulación. Mientras que los parámetros referentes a la composición de receptores de membrana para una célula concreta r_{i0} dependen de la historia de encuentros con el antígeno que ha tenido su madre y diferirán entre las células hijas cuando esta se divida.

3.3. Dinámica del patógeno durante la respuesta inmune

Ahora que ya tenemos un algoritmo para la dinámica de población de las células T, modelizamos la interacción del patógeno con estas células. Debemos recordar que la dinámica de un patógeno depende en gran cantidad de las características de este. Sin embargo, en esta sección daremos unas ecuaciones muy generales para que sean aplicables a la mayor cantidad posible de situaciones. En este caso, la dinámica del patógeno vendrá dada por:

$$\dot{y}(t) = \alpha y(t) - \beta n(t)y(t) \quad (3.3)$$

Donde $y(t)$ y $n(t)$ denotan el número de células del patógeno y el número de células T, respectivamente. Los parámetros α y β son positivos y dependen del antígeno. α representa la tasa de proliferación del patógeno, mientras que β la tasa de eliminación del mismo a causa de las células T.

De acuerdo con este modelo, podemos ver que el patógeno aumenta su población hasta que el número de células T alcanza cierto valor, en ese momento $\dot{y}(t)$ se hace negativa y, en consecuencia, $y(t)$ comienza a decrecer. Asumiremos que las señales captadas por el TCR de una célula T son proporcionales al número de encuentros que tenga con el antígeno. Si llamamos al número de señales TCR de una célula x en tiempo t , $r_T^x(t)$, tenemos:

$$r_T^x(t) = \gamma \rho_n^x y(t) \quad (3.4)$$

Donde γ es un parámetro que depende del antígeno y denota la probabilidad de que haya una activación del TCR debido a un encuentro con el antígeno. Por otro lado, ρ_n^x

representa la cantidad de antígeno que está disponible para una célula T x , en porcentaje. Luego:

$$\sum_{x=1}^n \rho_n^x \leq 1 \quad (3.5)$$

Según la hipótesis 3.2.1.3 las células T que ya se han diferenciado se dividen de manera simétrica y reparten sus receptores de membrana entre sus dos células hijas. De esta manera, la experiencia con el antígeno, propia de cada célula puede ser transmitida a la siguiente generación.

$$\begin{cases} r_{i0}^1 = \delta_i^x r_i^x \\ r_{i0}^2 = (1 - \delta_i^x) r_i^x \end{cases} \quad (3.6)$$

Donde δ_i^x representa el ratio de receptores de membrana de tipo R_i entre las células hijas, r_{i0}^1 y r_{i0}^2 denotan los valores iniciales de receptor R_i en las células hijas 1 y 2, respectivamente, y r_i^x denota el número de receptores R_i en la célula T x en el momento de la división celular.

3.4. Resumen y conclusiones

Antes de embarcarnos en las simulaciones de este modelo, vamos a resumir los aspectos más importantes de este capítulo con la finalidad de que el capítulo siguiente resulte más cómodo de leer.

Lista de puntos clave:

1. El algoritmo determina qué decisión, división o suicidio, toman las células T.
2. Las decisiones se toman de manera individual y se basan en la información que reciben del entorno a través de su TCR.
3. Lo que decide qué decisión se toma y cuándo es la cantidad de ciertas moléculas inhibidoras.
4. Ciclo y apoptosis son fases mutuamente exclusivas e irreversibles.
5. Cuando una célula T se divide sus hijas son del mismo tipo y comparten sus receptores de membrana.
6. Cuando una célula muere se elimina de la población.
7. El crecimiento del antígeno depende del número de células T y decrece cuando las células T comienzan a crecer.
8. Cuando las células T detectan al patógeno su población crece rápidamente y decrece también rápidamente cuando el patógeno ha sido vencido, aunque con cierto desfase.
9. En la última etapa de la respuesta inmune coexisten dos tipos de linfocitos T: los linfocitos sensibles a la apoptosis, que mueren durante la *contracción clonal* (efectores), los linfocitos resistentes a la apoptosis, que sobreviven en forma de linfocitos de memoria.

Capítulo 4

Simulaciones

A lo largo de este capítulo veremos con detalle las simulaciones que se han realizado del modelo visto en 3.2.2. Reproduciremos el comportamiento individual de cada célula y veremos, una vez completada la simulación, el efecto global de estas decisiones individuales.

El código propuesto se ha realizado en Matlab y puede verse en ... anexo?

4.1. Modelo simplificado

Para las simulaciones hemos optado por un sistema simplificado al propuesto en 3.2.2, de tal manera que el número de parámetros sea suficiente para no perder la esencia del modelo pero no muy elevado para no distraer al lector con notación engorrosa. Siguiendo con la notación de 3.2.2, asumiremos $k = 2$. Es decir, hay dos tipos de receptores: p (de proliferación) y d (de muerte) que controlan la evolución de los inhibidores de ciclo y apoptosis.

De esta manera y asumiendo que los receptores de proliferación de las células T efectoras se expresan siguiendo las señales TCR, que autorregulan su expresión y que inducen la producción de receptores tipo d , tenemos que las ecuaciones 3.1 y 3.2 pueden escribirse como:

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{c}(t) = -\mu_{pc}p(t) \\ \dot{a}(t) = -\mu_{da}d(t) \\ \dot{p}(t) = \lambda_{Tp}r_T(t) - \lambda_{pp}p(t) \\ \dot{d}(t) = \lambda_{pd}p(t) \\ c(0) = c_0 \\ a(0) = a_0 \\ p(0) = p_0 \\ d(0) = d_0 \end{array} \right. \quad (4.1)$$

Así mismo, hemos simulado de manera conjunta este Sistema 4.1, la Ecuación 3.3 y la dinámica de las células T de memoria. Esta última viene dada por el mismo Sistema 4.1, en el que se ha tenido en cuenta que $d = 0$, puesto que nos centramos solamente en el inhibidor del ciclo celular (recordemos que las células T de memoria no mueren durante la *contracción clonal*). Así las cosas, las ecuaciones que rigen el algoritmo de decisión para

células T de memoria viene dado por:

$$\begin{cases} \dot{c}(t) = -\mu_{pc}p(t) \\ \dot{p}(t) = \lambda_{Tp}r_T(t) - \lambda_{pp}p(t) \\ c(0) = c_0 \\ p(0) = p_0 \end{cases} \quad (4.2)$$

A la hora de realizar la simulación de este modelo hay que tener especial cuidado con la elección de los parámetros y tener en cuenta que muchos de ellos son específicos para un patógeno concreto, lo que hace que obtengamos un resultado u otro dependiendo de estos. A continuación se muestra la Tabla 4.1 con los parámetros elegidos para nuestra simulación: **HAY QUE ACTUALIZAR LOS PARÁMETROS DE ESTA TABLA, NO SON LOS FINALES**

Variables	$t_{cycle} = 0,15$	Duración de la fase de ciclo.
	$t_{apo} = 0,2$	Duración de la fase de apoptosis.
	$t_{next} = 0,3$	Duración del paso en la simulación.
	$a_0 = 0,3$	Cantidad inicial de Bcl-2 para células T efectoras.
	$c_0 = 0,08$	Cantidad inicial de Rb para células T efectoras.
	$c_0^{mem} = 0,04$	Cantidad inicial de Rb para células T de memoria.
	$N_{ini} = 25$	Número inicial de células T naïve.
	$Y_{ini} = 5$	Número inicial de moléculas del patógeno.
	$r_p, r_d = 0$	Número inicial de receptores de membrana p y d .
Patógeno	$\alpha = 10$	Tasa de proliferación.
	$\beta = 0,1$	Tasa de muerte por linfocito.
Células T efectoras	$\lambda_{pd} = 0,04$	Tasa de cambio del receptor R_d por cada señal R_p .
	$\lambda_{Tp} = 6 * 10^{-5}$	Tasa de cambio del receptor R_p por cada señal del TCR.
	$\lambda_{pp} = 0,5 * 10^{-5}$	Tasa de cambio del receptor R_p por cada señal R_p .
	$\mu_{pc} = 0,4$	Tasa de cambio de Rb por cada señal del TCR.
	$\mu_{da} = 3,5$	Tasa de cambio de Bcl-2 por cada señal del TCR.
Células T de memoria	$\lambda_{Tp}^{mem} = 10^{-6}$	Igual que λ_{Tp} , para células T de memoria.
	$\lambda_{pp}^{mem} = 2 * 10^{-2}$	Igual que λ_{pp} , para células T de memoria.
	$\mu_{pc}^{mem} = 0,3$	Igual que μ_{pc} , para células T de memoria.

Tabla 4.1: Tabla de variables y parámetros.

4.2. Pseudocódigo

Con ánimo de aclarar los aspectos más básicos de la implementación, se presenta un pseudocódigo (ver Algoritmo 1) de la misma. El código completo puede verse en PONER ANEXO O DONDE VAYA.

En este pseudocódigo hemos omitido que cuando las condiciones son $a > 0$ y $c > 0$, en el caso de las células T efectoras y $c > 0$, en el caso de las células T de memoria, la célula permanece en la fase de decisión pero actualiza sus condiciones para la siguiente iteración según los resultados que ha obtenido en la iteración actual. También hay que tener en cuenta que la división celular y el proceso de apoptosis no se llevan a cabo de manera inmediata, tienen un tiempo t_{cycle} y t_{apo} , respectivamente, por lo que el número

Algorithm 1 Algoritmo de la decisión. Células T.

```

1: Inicialización de parámetros según 4.1
2:  $t = 0$ ; ▷ t será el tiempo por el que vamos simulando
3: while  $t < T_{final}$  do
4:    $Y = Y_{init} * e^{t*(\alpha - N*\beta)}$ ; ▷ Calculamos Y con la solución explícita de 3.3
5:   for  $nCell$ ;  $nCell++$ ;  $N$  do ▷ Para cada célula T de la población
6:      $r_T = \rho * Y$ ; ▷ Ecuación 3.4
7:     if  $efectora(nCell)$  then ▷ Si es una célula T efectora
8:       Se resuelve 4.1
9:       if  $a \leq 0$  then
10:         La célula  $nCell$  se elimina de la población
11:       else if  $c \leq 0$  then
12:         La célula  $nCell$  se divide
13:         Las condiciones iniciales de las células hijas vienen determinadas por
            $a_0, c_0$  y 3.6
14:       else if  $memoria(nCell)$  then ▷ Si es una célula T de memoria
15:         Se resuelve 4.2
16:         if  $c \leq 0$  then
17:           La célula  $nCell$  se divide siguiendo el mismo procedimiento que la divi-
             sión de una célula T efectora.
18:   Se actualiza el número de células de la población.
19:    $t = t + t_{next}$ ;

```

total de células en la población debe actualizarse cuando toque y no antes de que ninguna de estas dos fases haya finalizado. Otro aspecto que hemos supuesto es que el parámetro γ que aparecía en la Ecuación 3.4 es $\gamma = 1$. Es decir, suponemos que todo encuentro del TCR de la célula T con el antígeno va a desencadenar una activación. El parámetro ρ debe ser calculado de tal manera que todas las células T tengan las mismas posibilidades a la hora de *obtener su parte de patógeno*, en la implementación real se usó un vector de números aleatorios entre 0 y 1 normalizado por el número total de células T.

Buena parte de la notación usada en el Algoritmo 1 ya ha sido introducida a lo largo de este trabajo, pero volvemos a insistir en que Y representa el número de moléculas del patógeno, mientras que N la cantidad total de células T, incluyendo las efectoras y las de memoria. Sin embargo, en la implementación real, en la línea 4 del pseudocódigo, el N utilizado es solamente el número total de células T efectoras, sin contar las de memoria ¹.

4.3. Resultados y análisis

En esta sección veremos los resultados de algunas simulaciones.

La primera de ellas, Figura 4.1, muestra la simulación correspondiente a la elección de parámetros que se recoge en la Tabla 4.1. Estamos ante un caso de intolerancia al patógeno, puesto que las células T son capaces de eliminarlo por completo. Veámoslo con más detalle: el patógeno, representado con un línea roja, crece rápidamente, debido a la elección de una tasa de crecimiento, α , elevada. Una vez que las células T son conscientes de la rápida

¹Esto se ha hecho así porque el proceso que siguen las células T de memoria es más complejo que lo que se recoge en el modelo. Estas células al cabo de un tiempo se desactivan y para que tengan un efecto sobre el patógeno deben volver a activarse. Para intentar hacer el modelo lo más sencillo posible se ha optado por hacer que las únicas células que combaten al patógeno sean las T efectoras.

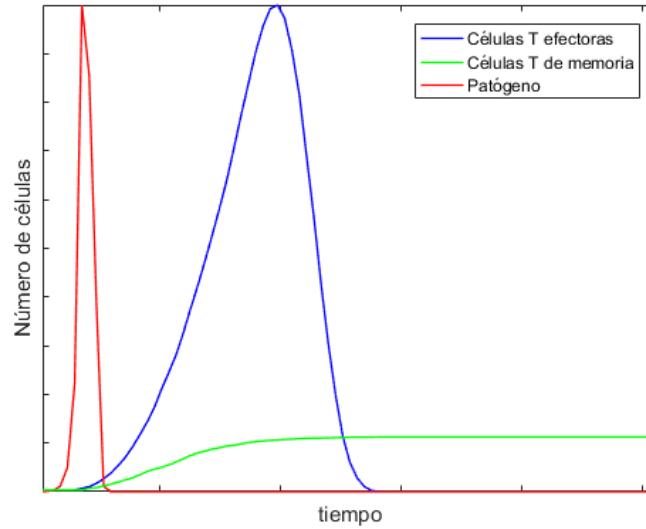


Figura 4.1: Simulación: caso de intolerancia al patógeno.

proliferación de un agente no deseado, su número comienza a crecer. Sin embargo, como ya habíamos comentado anteriormente, esto se produce con cierto retraso tras la aparición del patógeno. Lo que estamos describiendo es la conocida *expansión clonal*. Este crecimiento de células T provoca que el término que acompaña a β en la Ecuación 3.3 comience a ser más grande que el acompañado por α en esta misma ecuación, provocando así que la derivada de y se haga negativa y, por tanto, el número de moléculas del patógeno comience a decrecer. Debemos mencionar que el número de células T necesarias para eliminar el patógeno viene regulado por el parámetro β , si este fuera más grande, es decir, las células T fueran más dañinas con el patógeno, veríamos una curva azul con un máximo más pequeño que el de la Figura 4.1. (EN REALIDAD EN ESTA FIGURA LA GRÁFICA ESTÁ NORMALIZADA, SERÍA MEJOR PONER LA OTRA SIN NORMALIZAR?) Pero ¿qué pasaría si la fuerza de estas células T no fuera suficiente? El patógeno crecería de manera exponencial, a mucha más velocidad que las células T, de forma que estas no podrían llegar a acabar con él.

Prestemos atención ahora al comportamiento de las células T de memoria. Por la sección anterior, ya sabíamos que las células T efectoras y las de memoria iban a constituir poblaciones distintas, puesto que las ecuaciones que rigen sus dinámicas son distintas. La principal diferencia es que las células T de memoria no se suicidan una vez el patógeno ha desaparecido, sabemos que permanecen con la información necesaria para atacar al patógeno más rápidamente en caso de reaparición. Vemos cómo estas células de memoria aumentan su población tras la aparición del patógeno, no vemos un crecimiento tan grande. Su población queda reducida a un 5 – 10% de la población de células T.

4.3.1. Tolerancia al patógeno

En el caso anterior hemos visto una simulación de intolerancia al patógeno. Esto es, las células inmunes consiguen derrotarlo. Sin embargo, esto no es siempre así. Existen virus como PONER EJEMPLO SI SE SABE que han desarrollado una estrategia para intentar sobrevivir lo máximo posible dentro de nuestro cuerpo. Lo que hacen es crecer a un ritmo muy lento, de esta manera “sigilosa” engañan a las células T, haciéndolas creer que ha sido eliminado y provocando que estas células inmunes se suiciden. La Figura 4.2 ilustra esta

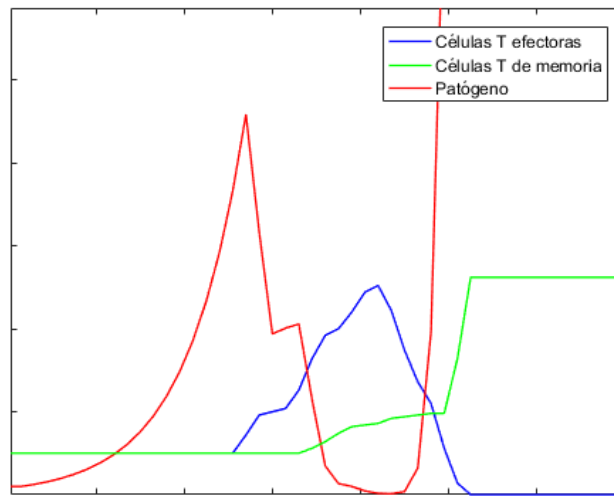


Figura 4.2: Simulación: caso de tolerancia al patógeno.

situación.

Como vemos, las células T comienzan la *expansión clonal*. Este aumento de población inmune hace que la población del patógeno se vea afectada rápidamente, recordemos que su factor de crecimiento, α , es pequeño ahora. De esta manera, las células inmunes perciben que el patógeno ha sido eliminado con éxito y comienzan la *contracción clonal*, haciendo que su población baje hasta desaparecer. Sin embargo, el patógeno no ha sido erradicado por completo, aún quedaban algunos organismos, imperceptibles para las células inmunes, que, ahora sí, pueden reproducirse sin problema. No hay células inmunes que puedan atacarlos. Es por esto que su población crece de manera exponencial. En poco tiempo estos patógenos “astutos” pueden tomar el control del otro organismo.

En cuanto a las células T de memoria, vemos como crecen con la presencia del patógeno y se estabilizan cuando la población de células T efectoras llega a cero. Esto es así puesto que las células T de memoria no continúan reproduciéndose en ausencia de células T efectoras, a pesar de la presencia de patógeno. PREGUNTAR RAZÓN

4.3.2. Simulaciones con distintas poblaciones de células T

En esta sección veremos cómo se comportan distintas poblaciones de células T efectoras frente a un mismo patógeno. Veremos, además, qué ocurre cuando alguna de estas poblaciones desaparece.

Comencemos mirando la Figura 4.3, para esta simulación hemos tomado tres poblaciones con distinta afinidad, λ_{Tp} , al patógeno. Tenemos el clon 0 con la afinidad más alta y el clon 2 con la más baja. La diferencia en cuanto a expansión es considerable, la población más afín al patógeno es la que se reproduce a mayor velocidad. Esto parece lógico, puesto que es la más preparada para combatir al patógeno, se denomina *población inmunodominante*.

Pero... ¿qué pasaría si esta *población inmunodominante* desapareciera? Una posible explicación nos la da la Figura 4.4. En ella, podemos ver que el modelo sugiere que las *poblaciones subdominantes* se expanden para suplir la ausencia de la *inmunodominante* y controlar la infección. No debemos olvidar que la afinidad que tienen estas poblaciones al

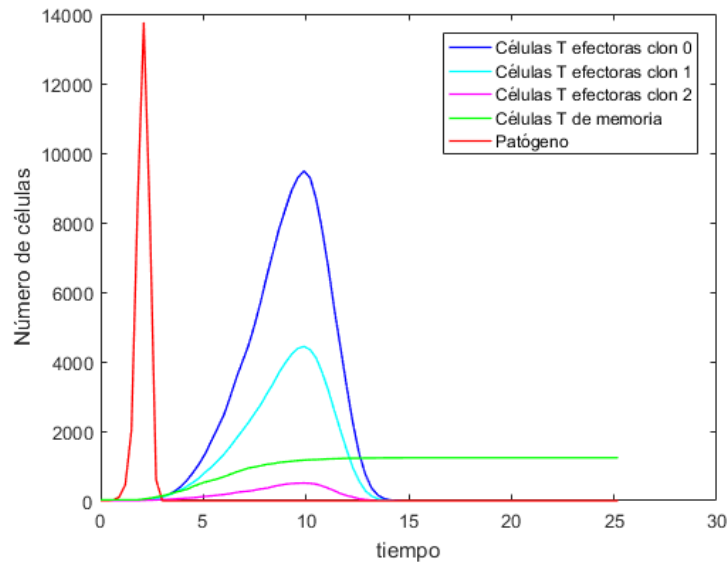


Figura 4.3: Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno.

patógeno es menor y esto hace que el patógeno pueda crecer más y más rápidamente.

Para finalizar veamos el comportamiento del clon 2 cuando el resto de clones han desaparecido. Como es de esperar, ocurre algo similar a lo que veíamos en la Figura 4.4. En este caso el clon 2 debe hacer un esfuerzo mayor (reproducirse más) para mantener la infección controlada. Comportamiento ilustrado en la Figura 4.5.

También se observa que la cantidad de células T de memoria aumenta. Esto se debe al aumento de células del patógeno.

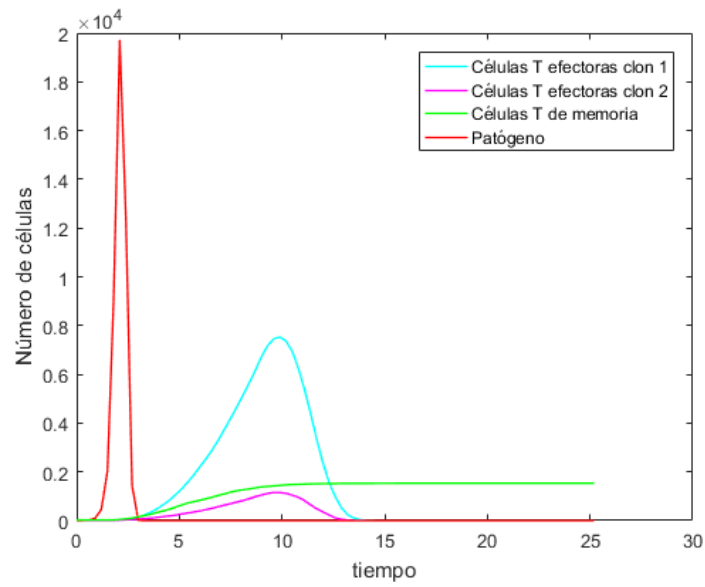


Figura 4.4: Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clones subdominantes.

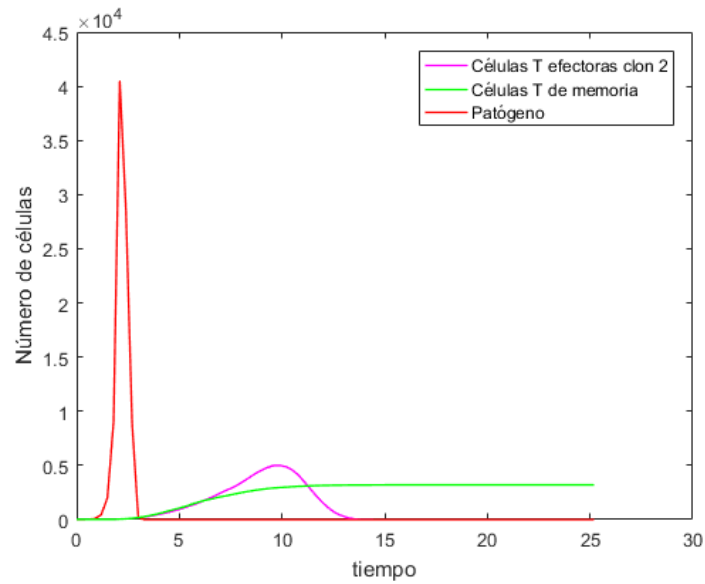


Figura 4.5: Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clon subdominante.

Capítulo 5

Conclusiones y Trabajo Futuro

Conclusiones del trabajo y líneas de trabajo futuro.

Antes de la entrega de actas de cada convocatoria, en el plazo que se indica en el calendario de los trabajos de fin de máster, el estudiante entregará en el Campus Virtual la versión final de la memoria en PDF. En la portada de la misma deberán figurar, como se ha señalado anteriormente, la convocatoria y la calificación obtenida. Asimismo, el estudiante también entregará todo el material que tenga concedido en préstamo a lo largo del curso.

Chapter 6

Introduction

Introduction to the subject area. This chapter contains the translation of Chapter 1.

Chapter 7

Conclusions and Future Work

Conclusions and future lines of work. This chapter contains the translation of Chapter 5.

Bibliografía

*Y así, del mucho leer y del poco dormir, se le
secó el cerebro de manera que vino a perder el
juicio.*

(modificar en Cascaras\bibliografia.tex)

Miguel de Cervantes Saavedra

- ARIAS, C. F., HERRERO, M. A., ACOSTA, F. J. y FERNANDEZ-ARIAS, C. A mathematical model for a t cell fate decision algorithm during immune response. *Journal of Theoretical Biology*, vol. 349, páginas 109 – 120, 2014. ISSN 0022-5193.
- BOUSSO, P., BHAKTA, N. R., LEWIS, R. S. y ROBEY, E. Dynamics of thymocyte-stromal cell interactions visualized by two-photon microscopy. *Science*, vol. 296(5574), páginas 1876–1880, 2002. ISSN 0036-8075.
- CASTRO, M., LYTHE, G., MOLINA-PARÍS, C. y RIBEIRO, R. M. Mathematics in modern immunology. 2016.
- DARWIN, F. *The life and letters of Charles Darwin*. 1887.
- ESTEBAN, S., GONZALEZ, M. P. y TEJEROM, L. Mendel: Biology, mathematics and history of science. En *The Mathematics Education into the 21st Century Project, Proceedings of the International Conference The Decidable and the Undecidable in Mathematics Education. Brno, Czech Republic*. 2003.
- GUNAWARDENA, J. Models in biology: ‘accurate descriptions of our pathetic thinking’. *BMC Biology*, vol. 12, 2014. ISSN 1741-7007.
- HERRERO, M. A. On the role of mathematics in biology. ????
- MILLER, M. J., WEI, S. H., PARKER, I. y CAHALAN, M. D. Two-photon imaging of lymphocyte motility and antigen response in intact lymph node. *Science*, vol. 296(5574), páginas 1869–1873, 2002. ISSN 0036-8075.
- SOMPAYRAC, L. *How The Immune System Works*. Versión electrónica, 2016.
- STOLL, S., DELON, J., BROTZ, T. M. y GERMAIN, R. N. Dynamic imaging of t cell-dendritic cell interactions in lymph nodes. *Science*, vol. 296(5574), páginas 1873–1876, 2002. ISSN 0036-8075.

TABORDA, N. A., HERNÁNDEZ, J. C., MONTOYA, C. J. y RUGELES, M. T. Las células natural killer y su papel en la respuesta inmunitaria durante la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1. 2014.

Apéndice A

Título del Apéndice A

Contenido del apéndice

```

1 %This code is desgined to simulate the ...
2 %By Belen Serrano Anton
3 %Created 25/02/2020
4 %Last Modified --/--/2020
5
6 %Variable definition
7 t_cycle = 0.15; %Time lap between the restriction point and cell division
8 t_apo = 0.20; %Time lap between the deactivation of Bcl-2 and cell death
9 t_next = 0.3; %Time step in this simulation
10
11 %Parameters: pathogen
12 alpha = 6; %Pathogen proliferation rate
13 beta = 0.04; %Pathogen death rate
14
15 %Parameters: effector T cells
16 lambda_pd = 0.05; %0.04; %Change rate in membrane receptor Rd, due to Rp signals
17 lambda_taup = 6*10^(-5); %Change rate in membrane receptor Rd, due to TCR signals
18 lambda_pp = 0.5*10^(-4); %0.5*10^(-5); %Change rate in membrane receptor Rp, due to
    Rp signals
19 mu_pc = 15; %0.4 %Change rate in inhibitor molecule Rb, due to receptor Rc
20 mu_da = 10; %Change rate in inhibitor molecule Bcl-2, due to receptor Rc
21
22 %Parameters: memory T cells
23 lambda_pd_mem = 0; %Change in membrane receptor Rd, due to Rp signals
24 lambda_taup_mem = 10^(-5); %Change rate in membrane receptor Rd, due to TCR
    signals
25 lambda_pp_mem = 2*10^(-2); %Change rate in membrane receptor Rp, due to Rp signals
26 mu_pc_mem = 13; %0.3; %Change rate in inhibitor molecule Rb, due to receptor Rc
27
28 %Define the final time we will simulate to
29 T_final = 25;
30
31 %Define the initial number of particles
32 N_init = 25; %N will represent T cells
33 Y_init = 5; %Y will represent pathogen
34
35 %Define how long the recording vectors should be
36 num_rec_steps = round(T_final/t_next);

```

```

37
38 %Initialise the index which will tell us where to write the current values
39 rec_ind=1;
40
41 %Define the maximum number of t cells
42 num_max_cells=10^7;
43
44 %Instantiate a vector which will hold the time varying values of T cells
45 %and pathogen
46 rec_vector_N_eff = -ones(1,num_rec_steps); %For effector T cells
47 rec_vector_N_mem = -ones(1,num_rec_steps); %For memory T cells
48 rec_vector_Y = -ones(1,num_rec_steps); %For the pathogen
49
50 %Write the initial condition to these vectors
51 rec_vector_N_eff(rec_ind) = N_init; %Asymmetric division of naive T cells
52 rec_vector_N_mem(rec_ind) = N_init; %Asymmetric division of naive T cells
53 rec_vector_Y(rec_ind) = Y_init;
54
55 %Instantiate a vector which will hold the t cells
56 t_cell_matrix=zeros(num_max_cells,6);
57
58 %Write the initial condition to this vector
59 a0 = 0.3;
60 c0 = 0.08;
61 c0_mem = 0.04;
62
63 t_cell_matrix(1:2:2*N_init,1)=1; %type 1: Effector T cell
64 t_cell_matrix(1:2:2*N_init,2)=a0;
65 t_cell_matrix(1:2:2*N_init,3)=c0;
66
67 t_cell_matrix(2:2:2*N_init,1)=2; %type 2: Memory T cell
68 t_cell_matrix(2:2:2*N_init,3)=c0_mem;
69
70
71 % Initialise a vector which will hold the times when reactions occur
72 time_vec=zeros(1,num_rec_steps);
73
74 %Initialise the number of particles for this repeat
75 N_eff = N_init;
76 N_mem = N_init;
77 N = N_eff + N_mem;
78 Y = Y_init;
79
80 %Initialise index for t_cell_matrix
81 rec_ind_tcell_matrix = N+1;
82
83 %Define the initial time to be zero
84 t=0;
85
86 %gone is true if the pathogen is dead
87 gone = 0;
88
89 while t < T_final
90
91     %Increase the recording index
92     rec_ind=rec_ind+1;

```

```

93
94     if(gone==0)
95         %Calculate Y
96         Y = Y_init*exp(t*(alpha - N_eff*beta));
97         Y = max(Y,0);
98         if(Y < 10^(-6)) %condition that states when the pathogen is defeated
99             Y = 0;
100             gone = 1;
101         end
102     end
103
104     %Fate decision for each T cell
105     %Initialise indexes
106     nCell=1;
107     ind_N = 1;
108
109     while nCell < rec_ind_tcell_matrix
110         v_rand = rand(N,1)/N; %vector of N random numbers
111
112         if(t_cell_matrix(nCell,1) == 1 || t_cell_matrix(nCell,1) == 2)
113             rho = v_rand(ind_N);
114             %Calculate r_tau
115             r_tau=rho*Y;
116             ind_N = ind_N + 1;
117         end
118
119         %Effector T cell
120         if(t_cell_matrix(nCell,1) == 1 || t_cell_matrix(nCell,1) == 3)
121             if(t_cell_matrix(nCell,6) > 0)
122                 %In division phase
123                 t_cell_matrix(nCell,6) = max(t_cell_matrix(nCell,6)-t_next,0);
124
125                 %Division phase completed
126                 if(t_cell_matrix(nCell,6) == 0 && t_cell_matrix(nCell,1) == 3)
127                     N_eff = N_eff + 1;
128                     t_cell_matrix(nCell,1) = 1;
129                 end
130             else
131                 %Initial conditions
132                 p0_sys = t_cell_matrix(nCell,4);
133                 d0_sys = t_cell_matrix(nCell,5);
134                 c0_sys = t_cell_matrix(nCell,3);
135                 a0_sys = t_cell_matrix(nCell,2);
136
137                 %Explicit solutions for system 4.1
138                 [c,a,p,d] = sys9_sol(t,lambda_taup,lambda_pp, r_tau, p0_sys,
139                     lambda_pd, d0_sys, mu_pc, c0_sys, mu_da, a0_sys);
140
141                 %Desision state
142                 if( a > 0 && c > 0)
143                     d=max(d,0);
144                     p=max(p,0);
145                     t_cell_matrix(nCell,4) = p;
146                     t_cell_matrix(nCell,5) = d;
147                     t_cell_matrix(nCell,3) = c;
148                     t_cell_matrix(nCell,2) = a;

```

```

148         else
149             if(a <= 0) %Initiate apoptosis
150                 t_cell_matrix(nCell,6) = t_apo;
151                 t_cell_matrix(nCell,1) = 4;
152
153             elseif(c <= 0) %Initiate division
154                 %Membrane receptors are divided between 2 daughter
155                 %cells
156                 delta_P_child_1 = 0.4+(0.6-0.4)*rand();
157                 delta_P_child_2 = 1 - delta_P_child_1;
158                 delta_D_child_1 = 0.4+(0.6-0.4)*rand();
159                 delta_D_child_2 = 1 - delta_D_child_1;
160
161                 r_p_child_1 = delta_P_child_1 * p;
162                 r_p_child_2 = delta_P_child_2 * p;
163
164                 r_d_child_1 = delta_D_child_1 * d;
165                 r_d_child_2 = delta_D_child_2 * d;
166
167                 %Actualization for daughter cells
168                 t_cell_matrix(nCell,4) = r_p_child_1;
169                 t_cell_matrix(nCell,5) = r_d_child_1;
170                 t_cell_matrix(nCell,6) = t_cycle;
171
172                 t_cell_matrix(nCell,3) = c0;
173                 t_cell_matrix(nCell,2) = a0;
174
175                 %type 3 -> new effector cell that has not
176                 %completed division phase
177                 t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,1) = 3;
178                 t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,4) = r_p_child_2;
179                 t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,5) = r_d_child_2;
180                 t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,6) = t_cycle;
181
182                 t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,3) = c0;
183                 t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,2) = a0;
184
185                 %Increase index for the next cell
186                 rec_ind_tcell_matrix = rec_ind_tcell_matrix + 1;
187             end
188         end
189     end
190     %Next cell
191     nCell = nCell + 1;
192
193     %Memory T cell
194     elseif(t_cell_matrix(nCell,1) == 2 || t_cell_matrix(nCell,1) == 5)
195         if(t_cell_matrix(nCell,6) > 0)
196             %In division phase
197             t_cell_matrix(nCell,6) = max(t_cell_matrix(nCell,6)-t_next,0);
198
199             %Division phase completed
200             if(t_cell_matrix(nCell,6)==0 && t_cell_matrix(nCell,1) == 5)
201                 N_mem=N_mem+1;
202                 t_cell_matrix(nCell,1) = 2;
203             end

```



```

204     else
205         %Initial conditions
206         c0_solsys = t_cell_matrix(nCell,3);
207         p0_solsys = t_cell_matrix(nCell,4);
208
209         %Explicit solutions for system 4.2
210         [c,p] = sys15_sol(t,mu_pc_mem, p0_solsys, lambda_taup_mem,
211             lambda_pp_mem, r_tau, c0_solsys);
212
213         %division phase
214         if(c <= 0)
215             delta_P_child_1 = 0.4+(0.6-0.4)*rand();
216             delta_P_child_2 = 1 - delta_P_child_1;
217
218             r_p_child_1 = delta_P_child_1 * p;
219             r_p_child_2 = delta_P_child_2 * p;
220
221             t_cell_matrix(nCell,4)=r_p_child_1;
222             t_cell_matrix(nCell,6)=t_cycle;
223
224             t_cell_matrix(nCell,3) = c0_mem;
225
226             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,1)=5;
227             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,4)=r_p_child_2;
228             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,6)=t_cycle;
229
230             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,3)=c0_mem;
231
232             rec_ind_tcell_matrix = rec_ind_tcell_matrix + 1;
233         else
234             t_cell_matrix(nCell,4)=p;
235             t_cell_matrix(nCell,3)=c;
236         end
237     end
238
239     nCell=nCell+1;
240
241
242     elseif(t_cell_matrix(nCell,1) == 4) %muerta effector
243
244         if(t_cell_matrix(nCell,6) > 0)
245
246             t_cell_matrix(nCell,6) = max(t_cell_matrix(nCell,6)-t_next,0);
247             if(t_cell_matrix(nCell,6)==0) %Muere
248                 N_eff=N_eff-1;
249             end
250         end
251         nCell=nCell+1;
252     else
253         break;
254     end
255
256 end
257
258 %Update the time

```

```

259     t=t+t_next;
260
261     %Record the time and the numbers of molecules
262     time_vec(rec_ind) = t;
263     N = N_eff + N_mem;
264     rec_vector_N_eff(rec_ind) = N_eff;
265     rec_vector_N_mem(rec_ind) = N_mem;
266     rec_vector_Y(rec_ind) = Y;
267 end
268
269 %Draw results
270 f1=figure;
271
272
273 figure(f1)
274 [hA1]=plot(time_vec,rec_vector_N_eff/max(rec_vector_N_eff),'b','LineWidth', 1);
275
276 hold on
277 [hA2]=plot(time_vec,rec_vector_Y/max(rec_vector_Y),'r','LineWidth', 1);
278
279 hold on
280 [hA3] = plot(time_vec,rec_vector_N_mem/max(rec_vector_N_eff),'g','LineWidth',
281             1);
282
283 set(gca,'YTickLabel',[]); %Para que no salgan los numeros del eje
284 set(gca,'XTickLabel',[]);
285 legend([hA1,hA3,hA2],'Celulas T efectoras','Celulas T de memoria','Patogeno');
286 xlabel('tiempo'); ylabel('Numero de celulas');
287
288 %-----
289 % f2=figure;
290 % f3=figure;
291 % f4=figure;
292
293 % figure(f2)
294 % [hA1]=plot(time_vec,rec_vector_N_eff,'b','LineWidth', 1);%semilogy(time_vec,
295 %     rec_vector_N_eff,'b');
296 % legend(hA1,'Effector T cells');
297 %
298 % figure(f3)
299 % [hA2]=plot(time_vec,rec_vector_Y,'r','LineWidth', 1);%semilogy(time_vec,rec_vector_Y,'r
300 %     ');
301 % legend(hA2,'Pathogen');
302 %
303 % figure(f4)
304 % [hA3]=plot(time_vec,rec_vector_N_mem,'g','LineWidth', 1);%semilogy(time_vec,
305 %     rec_vector_N_mem,'g');
306 % legend(hA3,'Memory T cells');

```

Apéndice	B
----------	----------

Título del Apéndice B

Este texto se puede encontrar en el fichero Cascaras/fin.tex. Si deseas eliminarlo, basta con comentar la línea correspondiente al final del fichero TFMTeXiS.tex.

*–¿Qué te parece desto, Sancho? – Dijo Don Quijote –
Bien podrán los encantadores quitarme la ventura,
pero el esfuerzo y el ánimo, será imposible.*

*Segunda parte del Ingenioso Caballero
Don Quijote de la Mancha
Miguel de Cervantes*

*–Buena está – dijo Sancho –; firmela vuestra merced.
–No es menester firmarla – dijo Don Quijote–,
sino solamente poner mi rúbrica.*

*Primera parte del Ingenioso Caballero
Don Quijote de la Mancha
Miguel de Cervantes*

