

Modelización y análisis de la respuesta inmune ante infecciones agudas

Modelling and analysis of the immune
response to acute infections

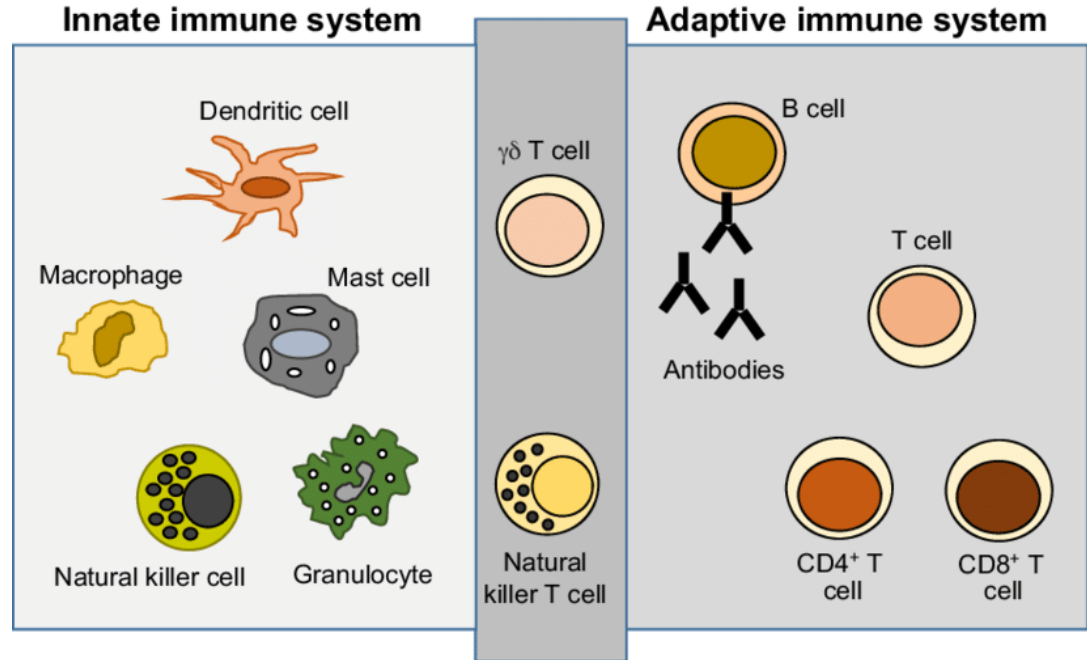
Belén Serrano Antón

1. Introducción

El sistema inmune y las células T
Algoritmo de decisión

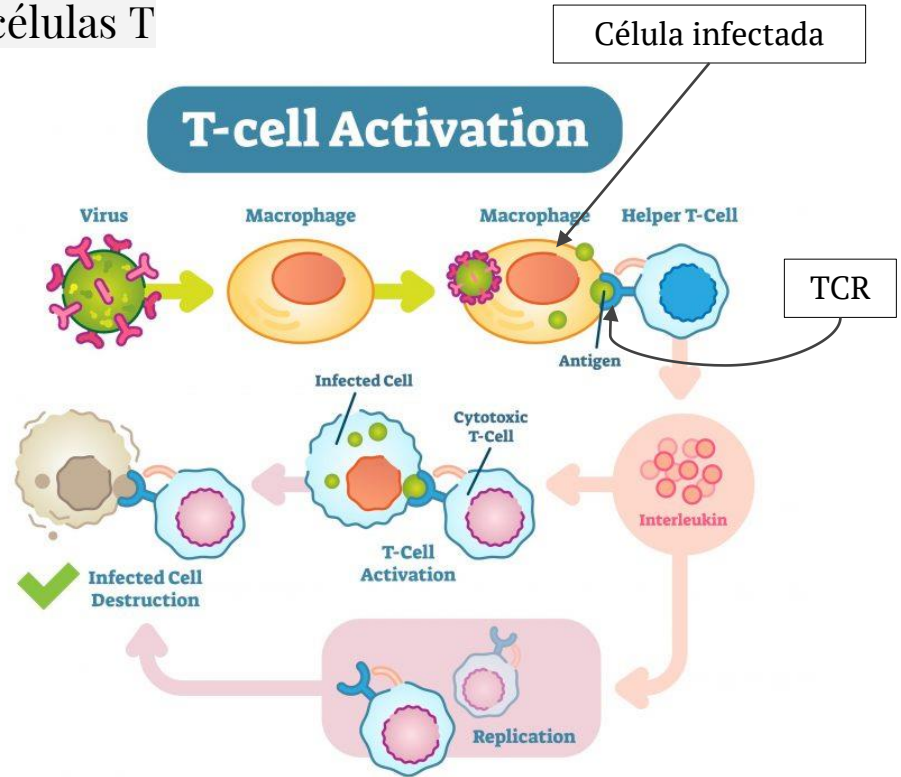
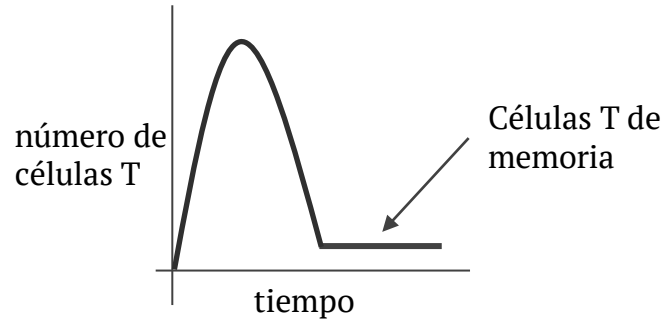
El sistema inmune

La misión principal de este sistema es **reconocer patógenos** y **reaccionar** ante ellos, dando lugar a un proceso que llamamos *respuesta inmune*.



Las células T

- Son las encargadas de eliminar aquellas células que han sido infectadas.
- Durante la *respuesta inmune* se observan los procesos de *expansión* y *contracción clonal* en la población de células T.



Algoritmo de decisión

- El mecanismo de decisión por el cual una célula decide dividirse o morir solo es conocido de manera parcial.
- Se han propuesto distintos modelos matemáticos que intentan dar explicación a este fenómeno.
Algunos basados en:
 - Número de divisiones fijo.
 - Relojes estocásticos.
 - Concentración de moléculas inhibidoras del ciclo celular (división) o apoptosis (suicidio celular).

2. Modelo microscópico

Algoritmo de decisión a nivel celular

Hipótesis biológicas

- ▣ La competición entre dos moléculas inhibidoras determina la decisión y la duración de la vida de una célula T.
 - Retinoblastoma (Rb) → ciclo celular
 - Linfoma de célula B-2 (Bcl-2) → apoptosis
- ▣ Los receptores de membrana regulan las dinámicas de Rb y Bcl-2.
- ▣ La primera división de las células T naïve tras su activación es asimétrica.

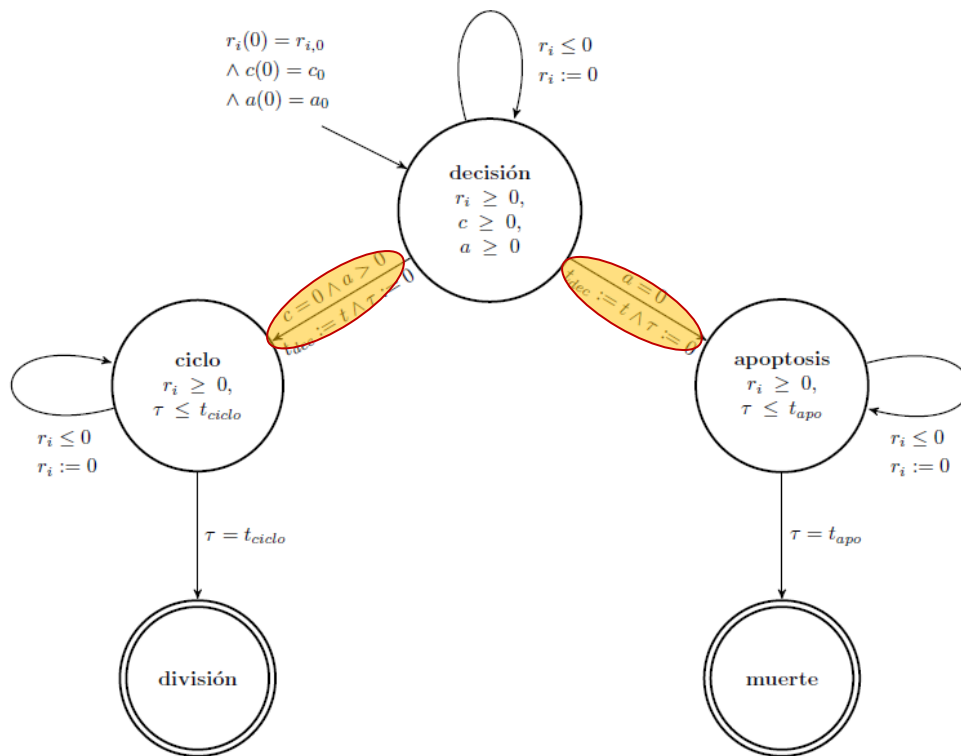
Ecuaciones del modelo (1)

$$\begin{cases} \dot{c}(t) = \mu_{Tc} r_T(t) + \sum_{j=1}^k \mu_{jc} r_j(t) \\ \dot{a}(t) = \mu_{Ta} r_T(t) + \sum_{j=1}^k \mu_{ja} r_j(t) \end{cases} \rightarrow \text{Dinámica de las moléculas inhibidoras}$$

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

- Donde $c(t)$ y $a(t)$ representan la cantidad de Rb y Bcl-2 activa en tiempo t , respectivamente.
- R_i es 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 denotan la tasa de cambio de las moléculas inhibidoras.
- λ es la tasa de cambio del receptor R .
- k es el número de receptores de membrana.

Algoritmo de decisión



Ecuaciones del modelo (2)

$$\dot{y}(t) = \alpha y(t) - \beta n(t)y(t) \rightarrow \text{Dinámica del patógeno}$$

$$r_T^x(t) = \gamma \rho_n^x y(t) \rightarrow r_T^x(t) \text{ es el número de señales TCR de una célula } x \text{ en tiempo } t$$

$$\begin{cases} r_{i0}^1 = \delta_i^x r_i^x \\ r_{i0}^2 = (1 - \delta_i^x) r_i^x \end{cases} \rightarrow r_{i0}^1 \text{ y } r_{i0}^2 \text{ son el número de receptores de membrana iniciales para las células hijas 1 y 2}$$

- Donde $y(t)$ y $n(t)$ denotan el número de células del patógeno y el número de células T, respectivamente.
- α representa la tasa de proliferación del patógeno, mientras que β corresponde a la tasa de eliminación del mismo a causa de las células T. Ambos son parámetros positivos.
- 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. ρ_n^x representa la cantidad de antígeno que está disponible para una célula T, x , en porcentaje.
- δ_i^x representa el ratio de receptores de membrana de tipo R_i entre las células hijas.

3. Simulaciones del modelo microscópico

Simplificación e implementación del modelo

Simplificación del modelo ($k = 2$)

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

Dinámica de población para las células
T efectoras

$p \rightarrow$ receptores de proliferación
 $d \rightarrow$ receptores de muerte

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{c}(t) = -\mu_{pc}p(t) \\ \dot{p}(t) = \lambda_{Tp}r_T(t) - \lambda_{pp}p(t) \\ c(0) = c_0 \\ p(0) = p_0 \end{array} \right.$$

Dinámica de población para las células
T de memoria ($d = 0$)

Implementación y pseudocódigo

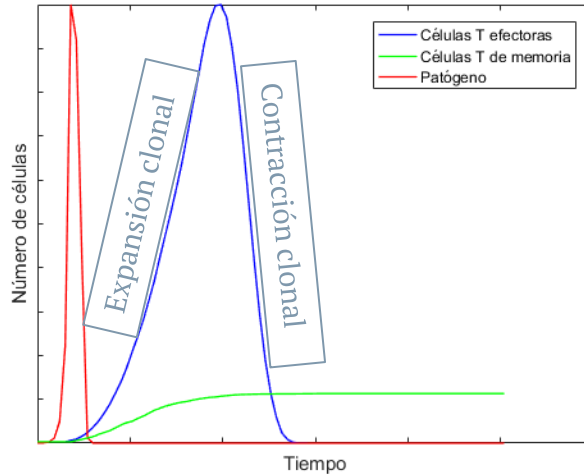
Algorithm 1 Algoritmo de la decisión. Células T.

```

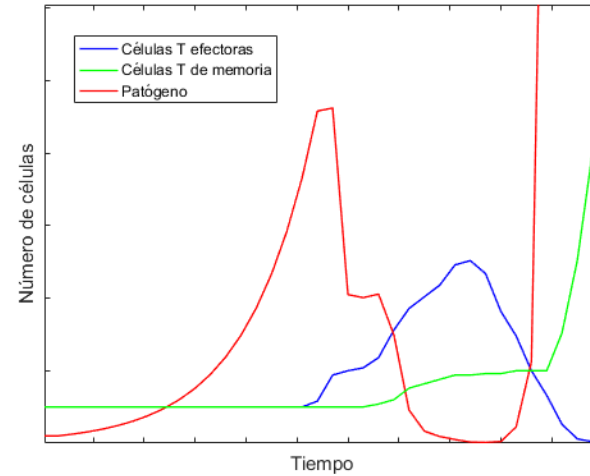
1: Inicialización de parámetros según 4.1
2:  $t = 0;$                                 ▷ t será el tiempo por el que vamos simulando
3: while  $t < T_{final}$  do
4:    $Y = Y_{init} * e^{(\alpha - N * \beta)}$       ▷ Calculamos Y con la solución explícita de 3.3
5:   for  $nCell; nCell++ ; N$  do 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

```

Simulaciones del modelo microscópico (1)

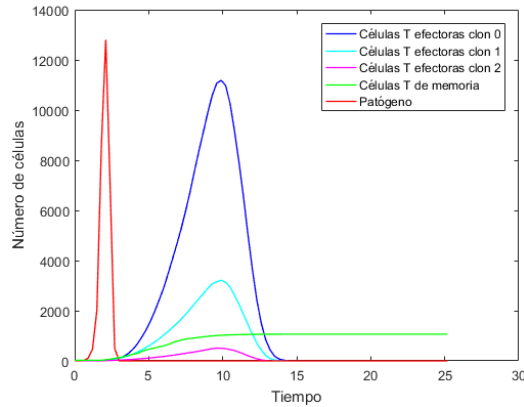


Caso de intolerancia al patógeno



Caso de tolerancia al patógeno

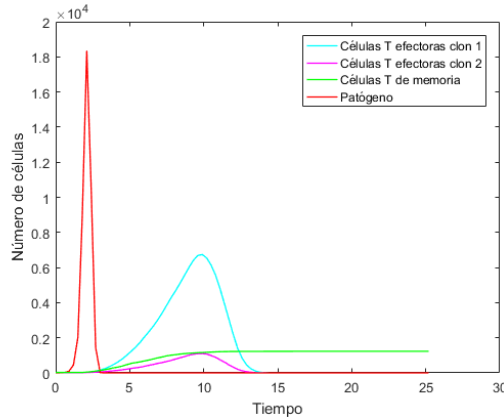
Simulaciones del modelo microscópico (2)



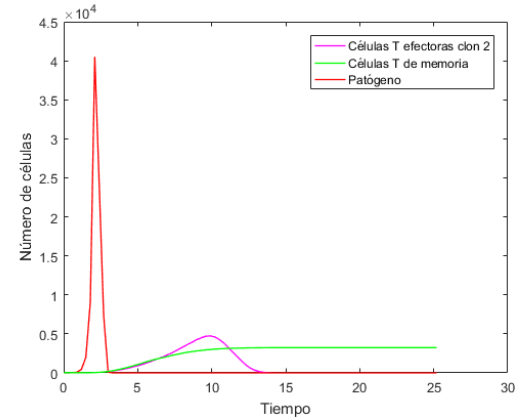
3 clones con distinta
afinidad al patógeno (λ_{Tp})

→ Inmunodominancia

$$\dot{p}(t) = \lambda_{Tp} r_T(t) - \lambda_{pp} p(t)$$



Eliminación del clon
inmunodominante



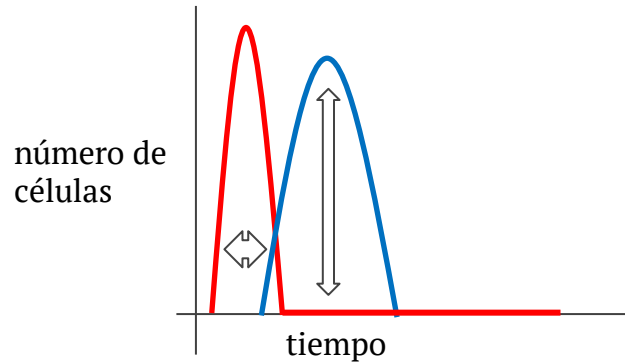
Clon con el valor de
afinidad más bajo

4. Modelo macroscópico

Algoritmo de decisión a nivel poblacional

Aspectos del modelo

- Está basado en dos características poblacionales de las células T:
 - Elasticidad
 - Inercia



Ecuaciones del modelo

$$\left\{ \begin{array}{l} T''(t) = -kT(t) + \lambda P(t) \\ P'(t) = \alpha P(t) - \beta T(t)P(t) \\ T(0) = 0 \\ T'(0) = 0 \\ P(0) = P_0 \geq P_m \end{array} \right. , \text{ para } T \geq 0, P \geq P_m$$

$$\left\{ \begin{array}{l} T''(t) = -T(t) + P(t) \\ P'(t) = \alpha^* P(t) - \beta^* T(t)P(t) \\ T(0) = 0 \\ T'(0) = 0 \\ P(0) = 1 \end{array} \right. , \text{ para } T \geq 0, P \geq P_m^*$$

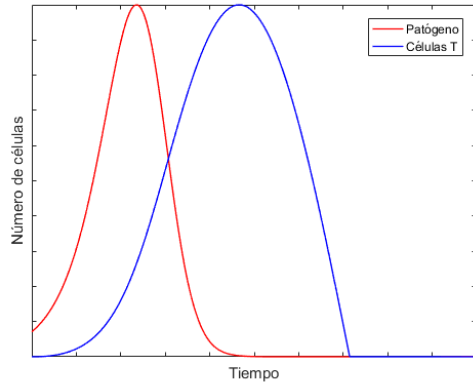
Donde $\alpha^* = \frac{\alpha}{\sqrt{k}}$, $\beta^* = \frac{\beta \lambda P_0}{k \sqrt{k}}$ y $P_m^* = \frac{P_m}{P_0}$.

Modelo adimensional

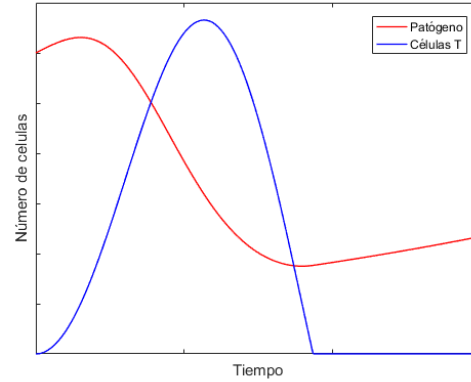
- Donde $P(t)$ y $T(t)$ denotan el número de células del patógeno y el número de células T, respectivamente.
- α representa la tasa de proliferación del patógeno, mientras que β corresponde a la tasa de eliminación del mismo a causa de las células T.
- k y λ representan las constantes de elasticidad e inercia, respectivamente.

5. Simulaciones del modelo macroscópico

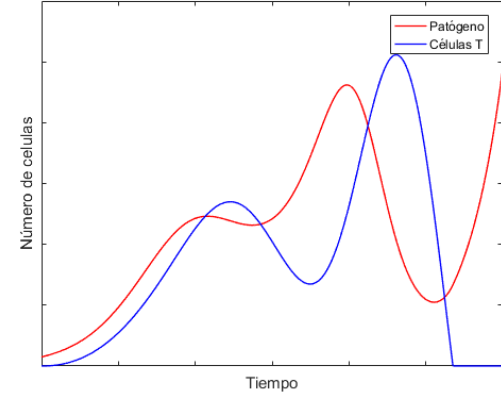
Simulaciones del modelo macroscópico (1)



Caso de intolerancia al patógeno



Caso de tolerancia al patógeno



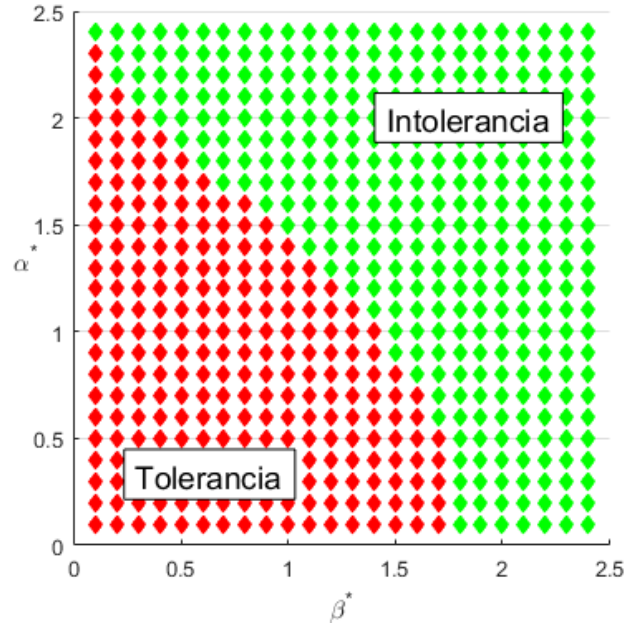
Caso de recaída de la infección y, finalmente, tolerancia al patógeno

A diferencia del modelo anterior, las ecuaciones no tienen solución explícita

→ Simulación numérica mediante la función *ode45* de Matlab.

Simulaciones del modelo macroscópico (2)

α^* : Tasa de reproducción del patógeno



β^* : Tasa de eliminación del patógeno a causa de las células T

Regiones de tolerancia e intolerancia con el modelo macroscópico adimensional

6.

Correspondencia de parámetros entre los dos modelos

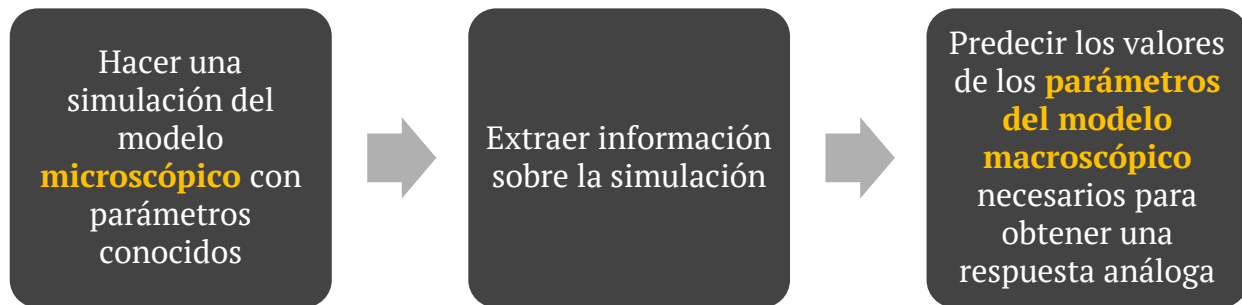
Implementación de una red neuronal

Motivación

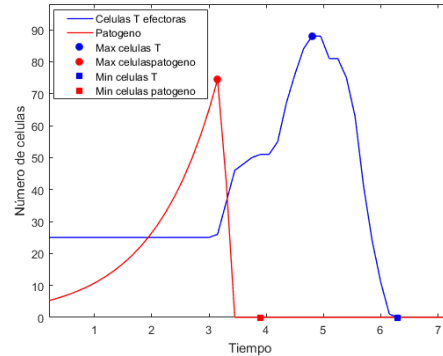
- Las ecuaciones diferenciales que conforman el modelo microscópico tienen un significado, desde el punto de vista biológico, bien definido.
- El modelo macroscópico está basado en las dinámicas newtonianas y en dos propiedades de la población: la elasticidad y la inercia.
- Desde el punto de vista biológico, el valor de estos parámetros tiene un significado meramente fenomenológico y su justificación experimental es una cuestión abierta.

Primera aproximación: red neuronal

- Implementación de una red neuronal capaz de predecir el valor de los parámetros del modelo macroscópico a partir de cierta información de una *respuesta inmune*.

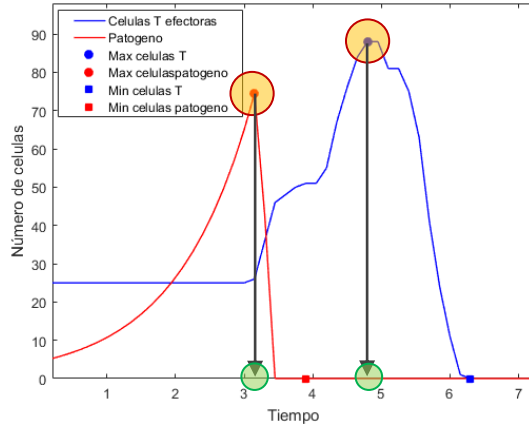


Aspectos técnicos de la implementación



→ $\alpha, \beta, \kappa, \lambda$ del modelo macroscópico

Ejemplo de ejecución



Valores de los puntos de interés en el modelo microscópico:

$$max_P = 74,4$$

$$max_T = 88$$

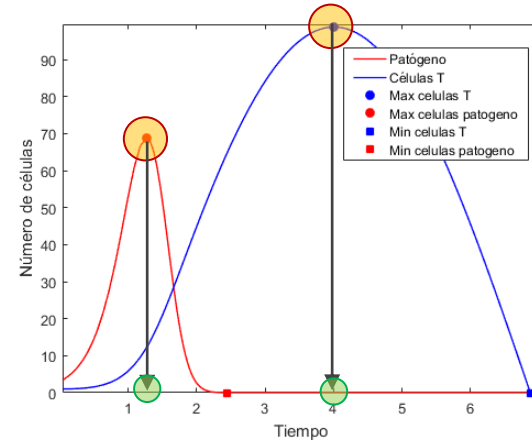
$$t_{maxP} = 3,15$$

$$t_{maxT} = 4,8$$

$$t_{minP} = 3,9$$

$$t_{minT} = 6,3$$

Parámetros dados por la red



Valores de los puntos de interés en el modelo macroscópico:

$$max_P = 68,94$$

$$max_T = 98,82$$

$$t_{maxP} = 1,27$$

$$t_{maxT} = 4$$

$$t_{minP} = 2,45$$

$$t_{minT} = 6,87$$

7. Conclusiones y trabajo futuro

- Los modelos propuestos se presentan como posibles explicaciones a un mecanismo biológico de gran interés y conocido solo parcialmente.
- Ambos modelos están bien fundamentados
 - Hipótesis están basadas en evidencias biológicas.
 - Reproducen y predicen el comportamiento de las células T durante una infección aguda en distintas situaciones.
- Los resultados obtenidos por la red neuronal son prometedores, pero aún insuficientes para poder deducir una correspondencia formal entre ambos modelos.

Gracias por su atención

Template from SlidesCarnival: <https://www.slidescarnival.com/portia-free-presentation-template/135>

Creative Commons Attribution license.