
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	5
2.1.2. El sistema inmune adaptativo	6
2.2. Cooperación entre dos ciencias: Matemáticas y Biología	9
2.2.1. Modelos matemáticos <i>versus</i> inmunología experimental	11
3. Algoritmo de decisión de las células T durante la respuesta inmune	13
3.1. Hipótesis biológicas	14
3.1.1. La competición entre dos moléculas inhibidoras determina la decisión y la duración de la vida de una célula T	14
3.1.2. Los receptores de membrana regulan las dinámicas de Rb y Bcl-2 . .	15
3.1.3. Las células T naïve se dividen de manera asimétrica después de su activación.	15
3.2. Modelo matemático	15
3.3. Dinámica del patógeno durante la respuesta inmune	17
4. Simulaciones	19
4.1. Modelo simplificado	19
4.2. Pseudocódigo	20
4.3. Resultados y análisis	22
4.3.1. Intolerancia al patógeno	22
4.3.2. Tolerancia al patógeno	23
4.3.3. Simulaciones con distintas poblaciones de células T	24
5. Modelo Macroscópico	29
5.1. Tolerancia y tasa de crecimiento	29
5.2. Inercia y elasticidad en las células T	30

5.3. Simulaciones del modelo macroscópico	31
5.3.1. Intolerancia al patógeno	31
5.3.2. Tolerancia al patógeno	32
5.3.3. Regiones de tolerancia e intolerancia	32
6. Conclusiones y Trabajo Futuro	35
7. Introduction	37
8. Conclusions and Future Work	39
Bibliografía	41
A. Código de las simulaciones	43
B. Título del Apéndice B	51

Índice de figuras

2.1. Fagocitosis.	6
2.2. Macrófago reconociendo una bacteria gracias a la acción anticuerpo-antígeno.	7
2.3. Proceso de activación de una célula T.	9
3.1. Representación del ciclo celular.	14
4.1. Simulación: caso de intolerancia al patógeno. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1.	24
4.2. Simulación: caso de tolerancia al patógeno. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\alpha = 1$, $\beta = 0,01$, $\mu_{pc} = 3$, $\mu_{da} = 2$, $\mu_{pc}^{mem} = 2$	25
4.3. Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\lambda_{Tp}^{clon0} = 2 * 10^{-4}$, $\lambda_{Tp}^{clon1} = 6 * 10^{-5}$, $\lambda_{Tp}^{clon2} = 10^{-5}$	26
4.4. Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clones subdominantes. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\lambda_{Tp}^{clon1} = 6 * 10^{-5}$, $\lambda_{Tp}^{clon2} = 10^{-5}$	26
4.5. Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clon subdominante. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\lambda_{Tp}^{clon2} = 10^{-5}$	27
5.1. Simulación: caso de intolerancia al patógeno en el modelo macroscópico. Parámetros: $\alpha = 1,5$, $\beta = 0,1$, $k = 4$, $\lambda = 0,5$, $P_m = 0$	31
5.2. Simulación: caso de tolerancia al patógeno en el modelo macroscópico. Parámetros: $\alpha^* = 1,1$, $\beta^* = 0,01$	32
5.3. Simulación: variación de los parámetros α^* y β^* para dar lugar a regiones de tolerancia e intolerancia.	33

Índice de tablas

4.1. Tabla de variables y parámetros.	23
---	----

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, este trabajo se centra en el estudio de un modelo matemático que representa un aspecto concreto de la respuesta inmune. Es por ello que una noción, básica, como la que aquí se expone, sobre el sistema inmune es necesaria para su comprensión y posterior análisis.

En la Sección 1 de Introducción ya decíamos que el sistema inmune funciona como un equipo. Este está compuesto por diversos 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. Otro de los requisitos que debe tener un buen sistema inmune es la capacidad para discriminar a quién hay que atacar y a quien no, evitando que las células del propio organismo sean blanco de su acción. Esto último es lo que sucede en el caso de las enfermedades autoinmunes, que pueden llegar a ser trastornos muy graves.

Describiremos brevemente a continuación 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 (Arias et al., 2014).

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*, que desde el punto

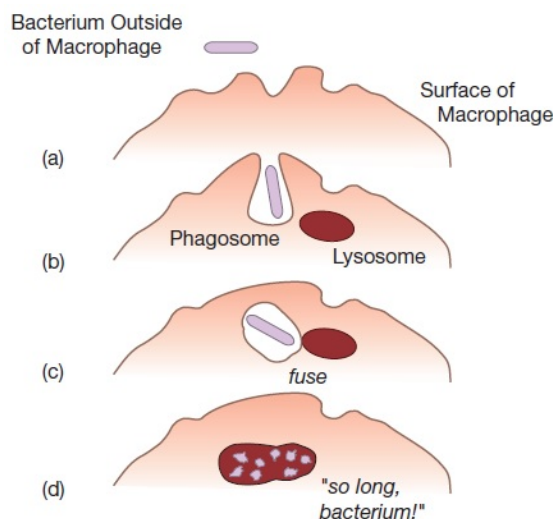


Figura 2.1: Fagocitosis.

de vista evolutivo es el más antiguo de los sistemas inmunes de los seres vivos. De hecho, muchos mecanismos de este sistema inmune innato aparecieron hace 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.

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 relevantes: 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*, 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 gracias a él somos capaces de adaptar nuestras defensas contra nuevos invasores. Pero no fue hasta la década de 1790 cuando tuvimos constancia de esta habilidad adaptativa. Por aquel entonces Edward Jenner, conocido como



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

el padre de la inmunología ¹, comenzó a vacunar a la población inglesa contra la viruela, que hasta entonces era una enfermedad temible. 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!. Es importante observar 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 en qué consiste la acción del sistema adaptativo. Para ello necesitamos hacer uso de los conceptos de *antígeno* y anticuerpo. Los *anticuerpos* son proteínas específicas que el cuerpo humano es capaz de producir y que pueden adherirse a otras sustancias, externas o internas, llamadas *antígenos*. La misión principal de los *anticuerpos* es identificar a los *antígenos* generados por un agente *patógeno*, marcándolos así para su eliminación. Las encargadas de la producción de *antígenos* son las células B. Estas son un tipo de linfocito blanco producido en la médula que, gracias a su receptor de membrana, son capaces de identificar a los *antígenos*. Cuando las células B nacen no están especializadas en la fabricación de un *anticuerpo* concreto, una vez que maduran, su ADN se recombina especializando así a la célula. Una vez que la célula B se encuentra con su *antígeno* desencadenante, ésta produce muchas células grandes conocidas como *células plasmáticas*. Cada *célula plasmática* es esencialmente una fábrica para producir *anticuerpos*.

Es decir, gracias a la presencia de *anticuerpos*, otras células, como los ya conocidos *macrófagos* son capaces de identificar a los elementos que hay que destruir cuando aún se encuentran en el medio extracelular. 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 llega el turno de las protagonistas de este trabajo, las células T.

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.

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 *antígenos* llamados receptores (TCR, *T Cell Receptors*). Estos receptores permiten a estas células obtener información de su entorno y tomar decisiones en base a esa información. Por ejemplo, cuando los receptores de una célula T enlazan con un *antígeno* compatible, las células proliferan para dar lugar a otras con la misma especificidad, es decir, 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. Pero, quizá, su diferencia más importante sea que las células T no pueden reconocer al antígeno “por sí mismas”, necesitan que otra célula se lo presente (Sompayrac, 2016). Las células que se encargan de ello se conocen como *células presentadoras de antígeno*³. Las proteínas del microorganismo causante de la infección, una vez fagocitadas, son fragmentadas (formando los conocidos *antígenos*) y transportadas hasta la superficie celular, donde quedan unidas a una estructura llamada *complejo mayor de histocompatibilidad* (MHC) que se encuentra en la membrana de las *células presentadoras de antígeno*. Gracias a su TCR las células T pueden reconocer aquellas células que han sido infectadas, puesto que el TCR y el MHC-péptido⁴ encajan, la Figura 2.3 ilustra este proceso. Esta unión, si es perfecta, dura varias horas y se conoce como *sinapsis inmunológica* (Fernández Arias, 2012).

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

- *Killer or Cytotoxic 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 desproporcionada.
- *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 son los nodos linfáticos. Allí pueden encontrarse con *células presentadoras de antígeno* provenientes del foco de una infección. Si las células T reconocen al *antígeno* como extraño,

³Son macrófagos, células dendríticas, células B, entre otras.

⁴Estructura formada por el MHC y el *antígeno*.



Figura 2.3: Proceso de activación de una célula T.

se activan, convirtiéndose así en células efectoras, capaces 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 *helper* han sido activadas pueden quedarse en los ganglios linfáticos, activando a otras células inmunitarias, o migrar al tejido infectado para secretar *citoquinas* y propiciar un ambiente adecuado para controlar la infección. Por su parte, las células *killer* abandonan los ganglios linfáticos para identificar aquellas células infectadas por el organismo. Cuando el *patógeno* ha sido vencido, la mayoría de células T mueren, restaurando así los niveles de población iniciales. Este proceso se conoce como *contracción clonal*. Sin embargo, es de gran utilidad conservar alguna de estas células experimentadas para poder reaccionar con rapidez 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 así generar una respuesta inmune más rápidamente.

A lo largo de este trabajo nos centraremos 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 desde el punto de vista matemático y las conclusiones que su estudio matemático ha permitido obtener.

2.2. Cooperación entre dos ciencias: Matemáticas y Biología

En esta sección trataremos brevemente la interacción 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. De hecho, los modelos matemáticos pueden llegar a ser una potente herramienta en el área de la biología: como se observa en Gunawardena (2014), 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 mera intuición permite llegar. Sin embargo, no debemos confundirnos, los modelos no dan respuestas seguras. Esas respuestas son siempre consecuencia lógica de las hipótesis. En palabras de James Black ⁵, los modelos matemáticos son descripciones precisas de nuestro patético pensamiento (*«accurate descriptions of our pathetic thinking»*).

Así pues, los modelos matemáticos 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 un 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.
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 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 grandes volúmenes 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

⁵Biografía de este famoso farmacólogo: <https://www.britannica.com/biography/James-Black>

menos importancia para comprender el comportamiento del sistema que como contexto matemático en el que la inferencia estadística se vuelve factible. En contraste, las mayores aportaciones a nuestra comprensión del comportamiento de problemas biológicos como la homeostasis o la retroalimentación, han surgido del modelado hacia adelante. Esto no implica que el modelado inverso no sea interesante. Hay muchas situaciones, especialmente cuando se tratan datos clínicos, donde la estructura de los datos se desconoce o es muy compleja y las estrategias del modelado inverso cobran sentido (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 pueden ayudar a interpretar cualquier tipo de datos. En este sentido, las matemáticas son el próximo microscopio de la biología ⁶.

2.2.1. Modelos matemáticos *versus* inmunología experimental

Como ocurre en otras ciencias, 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, hayan sido considerados irrelevantes. En el área de la inmunología esto no es muy diferente, en Castro et al. (2016) se 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 conclusiones muy precisas que nos aporten información sobre aspectos conocidos del comportamiento de la población pero también sobre aspectos desconocidos que el modelo predice y que pueden ser probados o refutados experimentalmente.

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

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

Antes de revisar los distintos trabajos que se han realizado en este ámbito, recordemos brevemente el marco conceptual en el que nos movemos. En 2.1.2.1 decíamos que cuando las células T se activan en presencia de un *antígeno* estas comienzan a reproducirse

⁶<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535574/>

rápidamente para combatir la infección y, una vez superada, muchas de ellas se suicidan restaurando los valores de población iniciales. Es lo que denominábamos respectivamente 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, ya que 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). Estos son hechos observados; 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 problema. Por una parte, se ha sugerido que el proceso de activación de las células T en estado *naïve* desencadena un programa que solo depende de la estimulación por *antígeno* inicial. 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 recibió 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 precisar más este modelo, se propuso que este programa pudiera estar regulado también mediante *citoquinas* y no solo por la presencia de *antígeno*, aunque los detalles concretos de esta regulación no son conocidos (Arias et al., 2014). Por otro lado, se han propuesto alternativas a este modelo basadas en procesos estocásticos. En este caso la decisión entre división o apoptosis de una célula T vendría determinada por la competición de dos relojes estocásticos. Como ocurría en el caso anterior, los procesos celulares y moleculares específicos para dilucidar este 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 inhibitoras, Retinoblastoma (Rb) y linfoma de célula B-2 (Bcl-2). Como veremos en lo que sigue, dependiendo de la concentración de estas dos sustancias, la célula tomará la decisión de dividirse o, por el contrario, de suicidarse.

Algoritmo de decisión de las células T durante la respuesta inmune

El modelo matemático que se presenta a continuación intenta dar respuesta al proceso biológico que vimos en la Sección 2.2.1.1. A partir de unas hipótesis (procesos bioquímicos conocidos) se desarrollan una serie de ecuaciones diferenciales muy sencillas que, de hecho, pueden resolverse de manera explícita. Esta es una de las principales características del modelo, se ha intentado que este fuera lo más simple posible, reduciendo el número de parámetros al mínimo, haciendo que las simulaciones del mismo sean asequibles y más fáciles de entender.

Estos sistemas de ecuaciones modelizan tanto la dinámica de las células T efectoras, sin olvidar las de memoria, como la dinámica del *patógeno*. Recordemos que no es el único modelo que se ha propuesto para este mismo proceso biológico, en el caso que nos ocupa el modelo rompe con la idea fija que presentaban algunos otros. Esto es, la idea de que las células se dividían un número fijo de veces después de ser activadas o la idea de la competición entre relojes estocásticos de vida o suicidio celular (ver 2.2.1.1). En su lugar, asumiremos en nuestro modelo que estas decisiones (división o apoptosis) vienen determinadas por la competición de dos moléculas inhibidoras: Retinoblastoma (Rb), que previene la expresión de genes necesarios para que la célula pueda continuar el ciclo celular y dividirse, y linfoma de célula B-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 (ver 2.1.2.1) 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.

La *expansión y contracción clonal* pueden ser vistas también 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, y, por ello, presentamos a continuación un modelo microscópico. Es decir, se modela una a una la decisión de cada célula. En el Capítulo 5 se propone un modelo macroscópico, que consistirá en un sistema de ecuaciones que modeliza las dinámicas viendo la población como un único sistema, es decir, en conjunto, no como decisiones individuales. Analizaremos este modelo con más profundidad y veremos que ambos modelos, macro y micro, dan resultados muy similares.

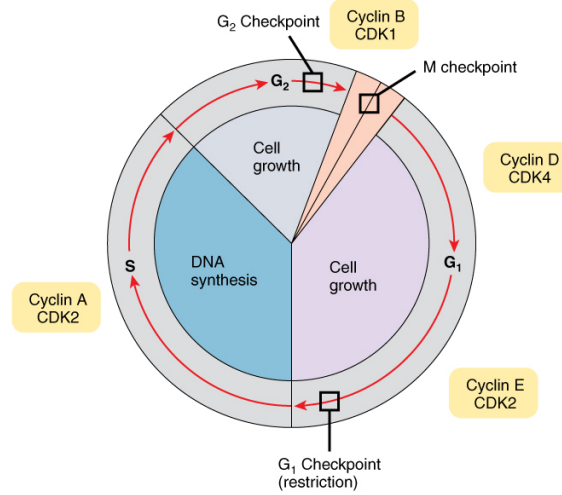


Figura 3.1: Representación del ciclo celular.

3.1. 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 no son los únicos hechos que se conocen, pero son suficientes para la formulación de un modelo sencillo y con resultados relevantes. Como veíamos en la Sección 2.2 es importante que el modelo tenga flexibilidad suficiente para que pueda amoldarse a mayor cantidad de situaciones. En nuestro caso, a *patógenos* con distintas tasas de reproducción o células T con distintas afinidades al *antígeno*, por ejemplo.

3.1.1. La competición entre dos moléculas inhibitoras 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 (ver Sección 3), la acción de dos moléculas inhibitoras, Retinoblastoma (Rb) y linfoma de célula B-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

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 (o apoptosis).

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 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.

3.1.2. 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*, que ya estudiamos en la Sección 2.1. 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.

3.1.3. 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. 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.

- Establecemos, sin pérdida de generalidad, que los límites que determinan la decisión entre división o apoptosis (ver hipótesis 3.1.1) 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 inhibidoras alcanza el límite establecido.
 - *Ciclo*: Fase que se extiende desde la *punto de restricción* hasta la división celular.
 - *Apóptosis*: 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 inhibidoras por cada señal del TCR. Mientras que los parámetros μ_{ic} y μ_{ia} representan la tasas de cambio de las moléculas inhibidoras 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 3.1, 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 3.1.2, 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:

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

3.2.0.1. Aspectos técnicos del modelo

En esta breve sección damos cabida a los aspectos más técnicos, entre los que se incluyen las condiciones que marcaran en cambio de fase de una célula T, es decir, la condición que propiciará el paso de la fase de *decisión* a *ciclo*, por ejemplo, o los parámetros que tienen las células hijas al nacer .

- 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 (veremos cómo en la sección siguiente).

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 3.1.3, 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.

Ahora que ya hemos visto todos los conceptos matemáticos que subyacen en este modelo, estamos en condiciones de ver gráficamente los resultados que presenta y hacer el análisis correspondiente. En el capítulo siguiente veremos las simulaciones de este mismo modelo aunque un tanto simplificado, se supone que el número de receptores de membrana es dos ($k = 2$), por ejemplo. Se simularán diferentes situaciones, entre ellas: tolerancia e intolerancia al *patógeno* o respuesta inmune en el caso de poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Todas estas situaciones han sido reproducidas a partir del mismo modelo, con el simple cambio del valor de sus parámetros, poniendo de manifiesto la capacidad del mismo para reproducir con facilidad situaciones diversas.

Capítulo 4

Simulaciones

A lo largo de este capítulo veremos con detalle las simulaciones que se han realizado del modelo visto en la Sección 3.2, con algunas simplificaciones. Reproduciremos el comportamiento individual de cada célula y veremos, una vez completada la simulación, el efecto global de estas decisiones individuales. Como ya se ha comentado en el capítulo anterior, el modelo permite ajustar los parámetros de tal manera que se pueda ajustar a distintas situaciones. Concretamente, a continuación, se presentarán situaciones de tolerancia al *patógeno*, correspondientes a *patógenos* cuya población crece más despacio y consigue engañar a nuestras células T, situaciones de intolerancia, aquellas en las que conseguimos ganarle la batalla al *patógeno*, y el caso de poblaciones de células T con distinta afinidad al *patógeno*.

Con ayuda de un pseudocódigo veremos algunos detalles sobre de la implementación de las simulaciones, el código, realizado en Matlab puede verse en el Apéndice A.

4.1. Modelo simplificado

Para las simulaciones hemos optado por un sistema simplificado al propuesto en la Sección 3.2, 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, 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 (Rb) y apoptosis (Bcl-2), respectivamente.

Para las células T efectoras que no forman parte de las células T de memoria (veremos ecuaciones específicas para esta población) asumimos que los receptores de proliferación (p) se expresan a partir de las señales que reciben gracias a su TCR y que, simultáneamente, autorregulan su expresión induciendo la producción de receptores tipo muerte (d). Luego,

las ecuaciones 3.1 y 3.2 pueden escribirse como:

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

Así mismo, hemos simulado de manera conjunta este Sistema 4.1 y la Ecuación 3.3 para el caso de las células T de memoria. La dinámica de estas células 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:

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

Ahora que ya tenemos las ecuaciones del modelo estamos casi listos para la simulación, falta establecer el valor concreto que daremos a los parámetros. Esta no es una tarea sencilla, pues muchos de ellos son específicos para un *patógeno* concreto, lo que hace que obtengamos un resultado u otro dependiendo de estos. Además, hay que ajustarlos *a ojo*, pues no está escrito en ningún gen su valor concreto. En la Tabla 4.1 tenemos los parámetros elegidos para la primera simulación: tolerancia al patógeno. En lo que sigue veremos cómo cambia la elección de parámetros. A continuación se presentan los detalles más básicos de la implementación.

4.2. Pseudocódigo

Con ánimo de aclarar los aspectos más básicos de la implementación, se explican los pasos seguidos para el desarrollo de la misma. A modo de complemento, el Algoritmo 1 contiene un pseudocódigo muy sencillo con los detalles claves y prácticamente independientes del lenguaje de programación que se haya utilizado. El código completo, realizado en Matlab, puede verse en el Apéndice A.

Veamos, paso por paso, cómo se simula el modelo:

1. Comenzamos la simulación en un tiempo inicial $t = 0$ y acabamos en un tiempo final T_{final} que se establecerá una vez las células T efectoras han desaparecido.
2. Para cada tiempo t , se calcula la cantidad de *patógeno* disponible, Y .
3. En función de Y , y para cada célula T de la población, se calcula la cantidad de *patógeno* que está a su alcance y se resuelve el sistema de ecuaciones correspondiente para conocer la cantidad de Rb (c) y Bcl-2 (a) activa en ese instante. En función de esto se desencadenará la división celular, si $c = 0$, o el suicidio de la célula, si $a = 0$.

4. Si la célula va a dividirse se generan dos células hijas con los parámetros correspondientes al TCR, recordemos que la cantidad de receptores de la célula madre se divide entre las dos hijas de manera asimétrica, y los parámetros iniciales, para que pueda comenzar su fase de *decisión*. Se sigue en el paso 6.
5. Si por el contrario la célula comete suicidio, se eliminará de la población.
6. Se contempla la siguiente célula de la población y se vuelve a 3.
7. Se actualiza el tiempo para la siguiente iteración y se vuelve a 1.

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 división de una célula T efectora.
18:       Se actualiza el número de células de la población.
19:    $t = t + t_{next}$ ;

```

En este pseudocódigo se ha detallado cuáles son las ecuaciones involucradas en cada paso. A continuación exponemos algunas particularidades de la simulación: 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 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 y el por qué de estos resultados. Empezaremos por las dos situaciones básicas que se pueden dar en una infección: que logremos vencer al atacante o que, por el contrario, seamos vencidos, y acabaremos mostrando el resultado de diversas simulaciones cuando la afinidad por el *patógeno* de las células T va variando.

4.3.1. Intolerancia al patógeno

La primera de nuestras simulaciones puede verse en la Figura 4.1, esta muestra el caso 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 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 mas 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 (un *spoiler* de lo que viene en la sección siguiente).

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.

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.

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	$\alpha = 6$	Tasa de proliferación.
	$\beta = 0,04$	Tasa de muerte por linfocito.
Células T efectoras	$\lambda_{pd} = 0,05$	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.
	$\lambda_{pp} = 0,5 * 10^{-4}$	Tasa de cambio del receptor R_p por cada señal R_p .
	$\mu_{pc} = 15$	Tasa de cambio de Rb por cada señal del TCR.
	$\mu_{da} = 10$	Tasa de cambio de Bcl-2 por cada señal del TCR.
	$\lambda_{Tp}^{mem} = 10^{-5}$	Igual que λ_{Tp} , para células T de memoria.
Células T de memoria	$\lambda_{pp}^{mem} = 2 * 10^{-2}$	Igual que λ_{pp} , para células T de memoria.
	$\mu_{pc}^{mem} = 13$	Igual que μ_{pc} , para células T de memoria.

Tabla 4.1: Tabla de variables y parámetros.

4.3.2. 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 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, puesto que el número de células del mismo es muy pequeño, 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, Ahora que no hay atacantes,

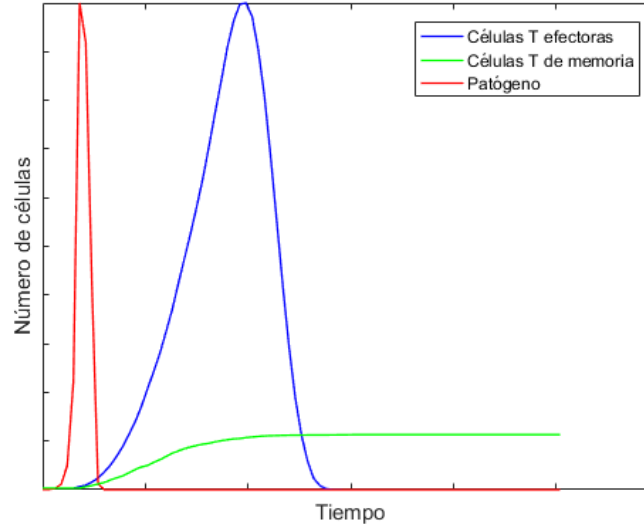


Figura 4.1: Simulación: caso de intolerancia al patógeno. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1.

el *patógeno* puede reproducirse sin problema. 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

4.3.3. 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. Estas poblaciones están diseñadas para que tengan afinidades distintas con el *patógeno*. Un caso interesante es ver 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*. Además, el Sistema 4.1 así lo dictamina: la ecuación $\dot{p}(t) = \lambda_{Tp}r_T(t) - \lambda_{pp}p(t)$ propicia un mayor crecimiento cuanto más alto es el valor λ_{Tp} , puesto que provoca que la derivada de c se haga más negativa y se llegue antes al límite $c = 0$ que desencadena la división celular.

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 en mayor medida que antes para suplir la ausencia de la *inmunodominante* y controlar la infección. No debemos olvidar que la afinidad que tienen estas poblaciones al patógeno es menor y esto hace que el patógeno pueda crecer más en el mismo periodo de tiempo, esto significa que la infección será más aguda y durará

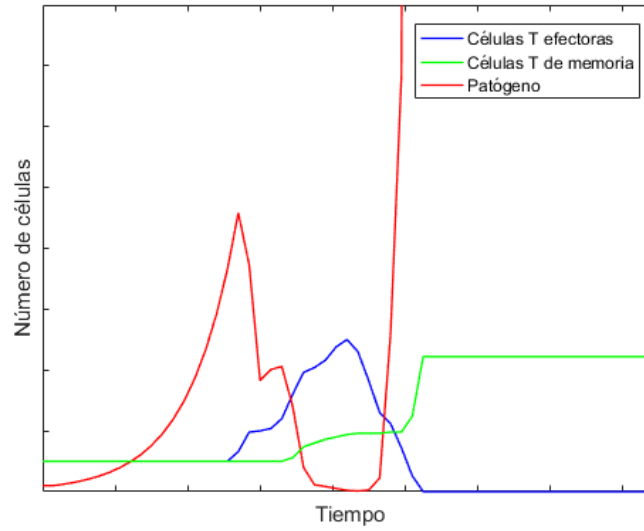


Figura 4.2: Simulación: caso de tolerancia al patógeno. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\alpha = 1$, $\beta = 0,01$, $\mu_{pc} = 3$, $\mu_{da} = 2$, $\mu_{pc}^{mem} = 2$.

más tiempo.

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.

Estas simulaciones que hemos visto ponen de manifiesto la importancia de las células T de memoria. En una situación donde las células T efectoras no presentan una afinidad al *patógeno* muy elevada las consecuencias pueden ser muy graves, pues la infección se alarga y las células T no son especialmente dañinas con el agente externo. Sin embargo, si contamos con células T de memoria que guardan información relevante para combatir a ese agente, nuestro organismo dispondrá de una situación mucho más privilegiada, ya que se podrá actuar más rápidamente con células que disponen de alta afinidad con el *patógeno* y desencadenarán, por tanto, un ataque mucho más nocivo.

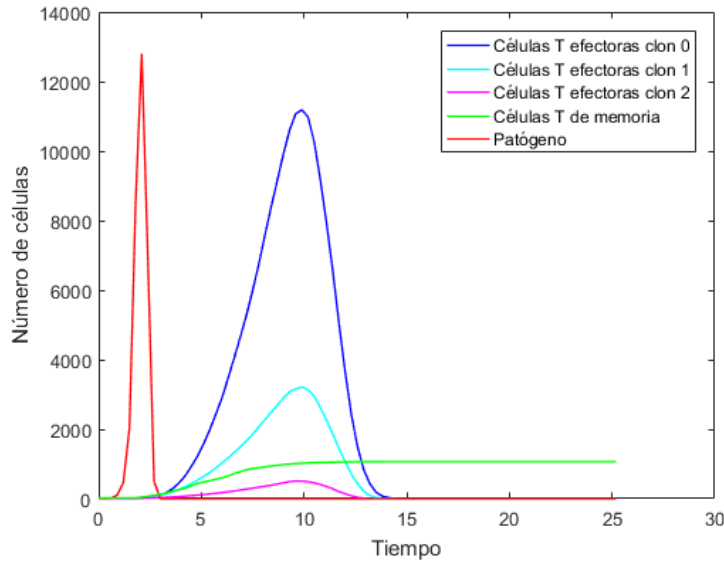


Figura 4.3: Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\lambda_{Tp}^{clon0} = 2 * 10^{-4}$, $\lambda_{Tp}^{clon1} = 6 * 10^{-5}$, $\lambda_{Tp}^{clon2} = 10^{-5}$.

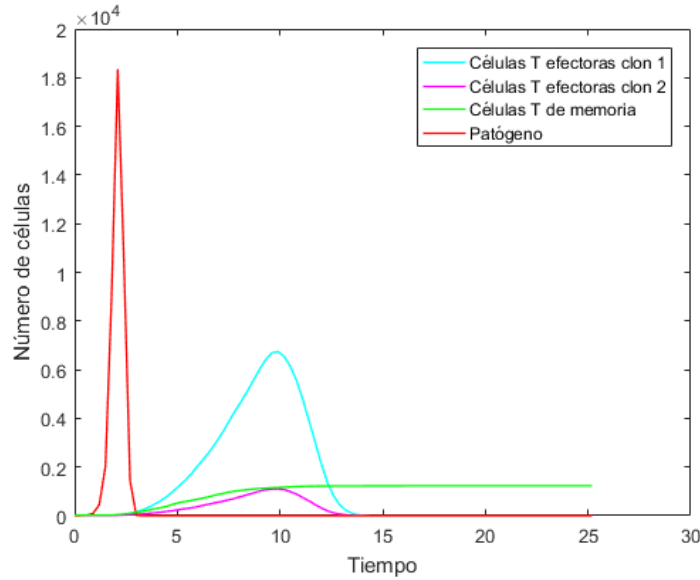


Figura 4.4: Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clones subdominantes. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\lambda_{Tp}^{clon1} = 6 * 10^{-5}$, $\lambda_{Tp}^{clon2} = 10^{-5}$.

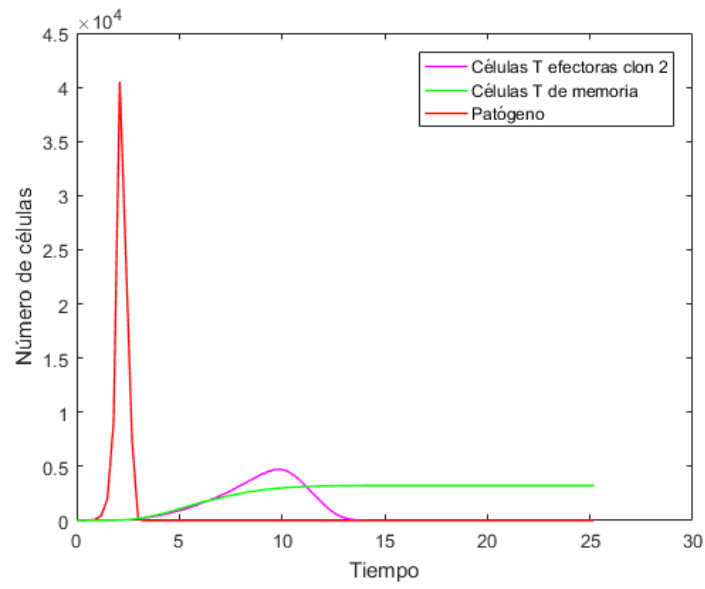


Figura 4.5: Simulación: Distintas poblaciones de células T con distintas afinidades al patógeno. Clon subdominante. Los parámetros son los mismos que se exponen en la Tabla 4.1, excepto: $\lambda_{Tp}^{clon2} = 10^{-5}$.

Modelo Macroscópico

En este capítulo veremos otro modelo matemático propuesto para el problema que vimos en la Sección 2.2.1.1, donde exponíamos que una de las varias cuestiones que aún están por resolver en el mundo de la inmunología es qué mecanismos regulan la dinámica de población de las células T durante una respuesta inmune: una vez que las células se activan, ¿hasta cuándo continúan dividiéndose?, ¿es esta decisión totalmente dependiente de las condiciones que hayan tenido las células en el momento de su activación?, ¿por qué hay un retraso respecto a la desaparición del patógeno en la *contracción clonal*?...

Estas cuestiones se atajan en el Capítulo 3, donde se establece la base teórica de un modelo matemático a nivel microscópico, es decir, este modelo da el algoritmo de decisión para cada célula, pues las decisiones de las células inmunes son, *a priori*, independientes unas de otras, no se ha encontrado un órgano que las regule (Arias y Herrero, 2016). Ya en el capítulo siguiente, el Capítulo 4, vimos al modelo en acción, analizamos varias situaciones que podían modelarse, entre ellas las de tolerancia e intolerancia al *patógeno*.

En este capítulo lo que haremos será volver a atajar este mismo problema pero desde una perspectiva un poco distinta, desde un punto de vista macroscópico. Esto quiere decir que las ecuaciones diferenciales sobre las que se basa el modelo servirán para modelar el comportamiento de toda la población como si de un único sistema se tratara. Para entender esto podemos poner como ejemplo un equipo de fútbol: la estrategia de contraataque del equipo vista desde el punto de vista «macroscópico» sería recuperar el balón y avanzar rápidamente al campo del adversario para marcar gol. Sin embargo, si nos fijamos ahora en el mundo «microscópico» de cada jugador, vemos que cada uno tiene su papel, defender y recuperar la posesión, pasar a los centrales o a los delanteros, etc. Ambos puntos de vista (macro y micro) dan lugar al mismo resultado y eso es justo lo que veremos en este capítulo, que las simulaciones del modelo macroscópico presentan el mismo aspecto que sus análogas del Capítulo 4.

5.1. Tolerancia y tasa de crecimiento

La respuesta inmune adaptativa se basa en la capacidad que tienen las células T para identificar diferentes *antígenos* pero ¿cómo saber cuáles de ellos son amigos y cuáles enemigos? En esta sección asumiremos que las células T toleran células cuyas tasas de crecimiento permanezcan por debajo de cierto límite, es decir, aquellas que no crezcan con mucha rapidez, las células que crecen muy rápidamente se asocian a toxinas o células tumorales, por ejemplo. Además, nos basaremos en dos características de la dinámica de

población de las células T: la elasticidad (la población se expande y se contrae, lo conocemos como *expansión y contracción clonal*) y la inercia (la *contracción clonal* se presenta con retraso tras la desaparición del *patógeno*) (Arias et al., 2015). Este resultado permite dar una posible explicación al hecho paradójico de que aquellos *patógenos* que se desarrollan más lentamente en un organismo consigan sobrevivir o la presencia de células T autoreactivas PREGUNTAR QUÉ ES.

5.2. Inercia y elasticidad en las células T

Como ya hemos visto en la sección anterior, la inercia y elasticidad en la población de células T será el eje fundamental sobre el que se desarrolla el modelo macroscópico que se expone a continuación:

Para empezar, nuestro modelo usa un sistema de ecuaciones diferenciales de segundo orden, estas son la manera más simple de representar la inercia de la población. Además, las ecuaciones de segundo grado son el marco general para las dinámicas *newtonianas*. Esto nos lleva a modelar de manera natural la dinámica de las células T efectoras como el balance entre dos fuerzas opuestas actuando sobre la población: una fuerza por parte del *antígeno* causada por la presencia del *patógeno* y una fuerza intrínseca elástica que devuelve a la población a su estado inicial. En concreto, asumiremos que la fuerza que la fuerza que ejerce el *antígeno* es proporcional al número de *patógenos* y modelaremos la elasticidad mediante la *Ley de Hook* (Arias et al., 2015), que establece que la fuerza necesaria para restablecer el equilibrio una vez que la población ha llegado a cierto valor es proporcional a dicho valor. También asumiremos que el *patógeno* prolifera con un ratio constante y que serán eliminados por la acción de las células T de manera proporcional a sus encuentros mutuos. De esta manera, presentamos el siguiente modelo:

$$\left\{ \begin{array}{l} T''(t) = -kT(t) + \lambda P(t) \\ P'(t) = \alpha P(t) - \beta T(t)P(t) \\ T(0) = 0 \\ T'(0) = 0 \\ P(0) = P_0 \geq P_m \end{array} \right. , \text{ para } T \geq 0, P \geq P_m \quad (5.1)$$

Donde $T(t)$ y $P(t)$ son el número de células T efectoras y el número de células de *patógeno*, respectivamente. Para empezar, la primera ecuación diferencial que nos encontramos nos dice que, en ausencia de *patógeno*, la población de células T se puede caracterizar por una respuesta elástica en forma de soluciones oscilatorias. Así mismo, la presencia de *patógeno* tendría el efecto de una fuerza externa que fuerza esta situación. Siguiendo con la segunda ecuación nos sugiere que, en ausencia de células T, la población de *patógeno* crece de manera exponencial. Sin embargo, una vez que las células T entran en acción empiezan a eliminar al *patógeno* de acuerdo a posibles encuentros entre $T(t)$ y $P(t)$ (Arias y Herrero, 2016). La eficiencia de cada proceso se mide en base a cuatro parámetros y las condiciones iniciales del sistema.

También podemos ver el Sistema 5.1 de manera no dimensional, reduciendo el número

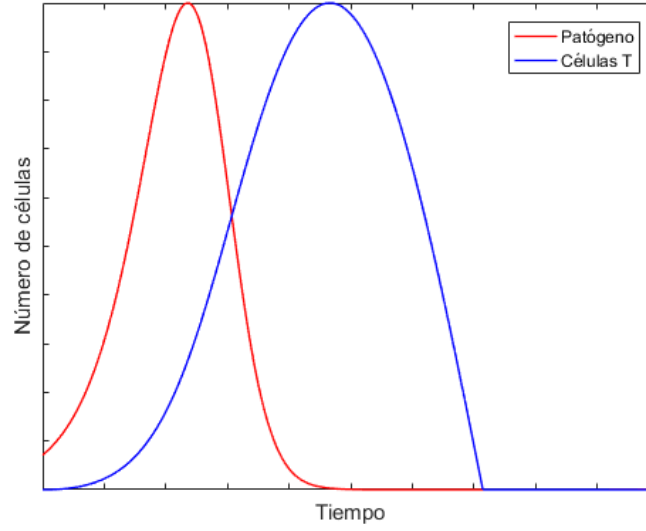


Figura 5.1: Simulación: caso de intolerancia al patógeno en el modelo macroscópico. Parámetros: $\alpha = 1,5$, $\beta = 0,1$, $k = 4$, $\lambda = 0,5$, $P_m = 0$.

de parámetros a dos:

$$\begin{cases} T''(t) = -T(t) + P(t) \\ P'(t) = \alpha^* P(t) - \beta^* T(t)P(t) \\ T(0) = 0 \\ T'(0) = 0 \\ P(0) = 1 \end{cases}, \text{ para } T \geq 0, P \geq P_m^* \quad (5.2)$$

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

En lo que sigue veremos el comportamiento de estos dos sistemas mediante una serie de simulaciones numéricas, pues en este caso las ecuaciones no tienen una solución explícita.

5.3. Simulaciones del modelo macroscópico

A continuación presentaremos distintas situaciones que se pueden dar con la simple variación de los parámetros del modelo macroscópico visto en la sección anterior. Para poder comparar estos resultados, se simulan las situaciones de tolerancia e intolerancia vistas en el Capítulo 4 y veremos cómo los parámetros α^* y β^* del Sistema 5.2 nos revelan la dependencia crucial que tienen sobre el modelo.

El código referente a esa sección puede verse en el ANEXO B. PONER REFERENCIA

5.3.1. Intolerancia al patógeno

Como vimos en la Sección 4.3.1, el caso de tolerancia al *patógeno* se da cuando las células inmunes consiguen eliminar al agente extraño. En este tipo de simulaciones vemos una clara *expansión y contracción clonal*. Es el caso de la Figura 5.1, donde vemos la simulación correspondiente al Sistema 5.1. Queda también de manifiesto la característica de inercia, se ve cómo las células T comienzan a disminuir en número tiempo después de

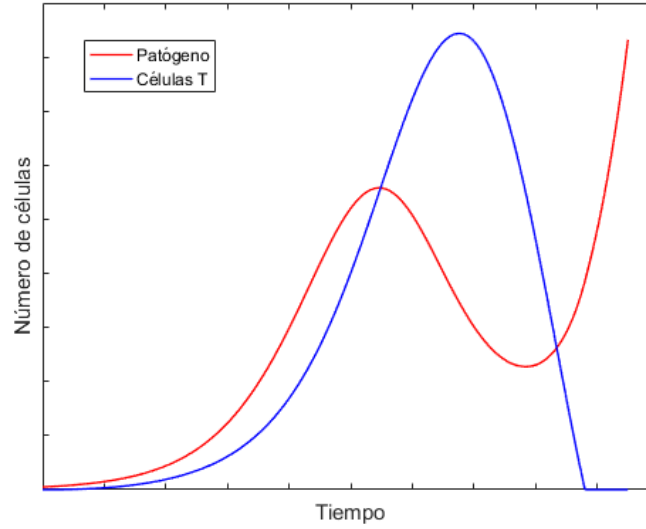


Figura 5.2: Simulación: caso de tolerancia al patógeno en el modelo macroscópico. Parámetros: $\alpha^* = 1, 1$, $\beta^* = 0, 01$.

que el patógeno haya desaparecido, y de elasticidad, pues la población de células T acaba recuperando sus niveles iniciales. Como vemos, el parecido de esta figura con la Figura 4.1 es notable, ambos modelos, macroscópico y microscópico, simulan el mismo comportamiento desde dos puntos de vista distintos.

5.3.2. Tolerancia al patógeno

Veamos ahora al caso análogo a 4.3.2, donde vimos cómo, un *patógeno* con una tasa de reproducción pequeña conseguía zafarse de las células T. En este caso hemos simulado el Sistema 5.2. En la Figura 5.2 vemos que las células T comienzan la *contracción clonal*, haciendo que su población desaparezca irremediabilmente, y provocando que el *patógeno* pueda reproducirse sin ningún tipo de impedimento, ya que no desaparece, simplemente se reproduce más lento.

5.3.3. Regiones de tolerancia e intolerancia

Un análisis interesante que se puede hacer es qué parámetros determinan estar en una región de tolerancia y cuáles en su complementaria (intolerancia). Para ver de manera gráfica esto lo que se ha hecho es un programa que recorra los valores de α^* y β^* entre 0.1 y 2.5 en un intervalo de 0.1, y, para cada valor, simular el Sistema 5.2. Una vez hecha la simulación se observa el número de células T y de *patógeno* para obtener el resultado de tolerancia, en caso de que las células T no consiguen acabar con el *patógeno* o intolerancia en caso contrario. La Figura 5.3 recoge el resultado de todas estas simulaciones, arrojando datos importantes: si dejamos uno de los dos parámetros fijos, es posible cambiar de una región a otra con tan solo cambiar el otro parámetro. De hecho, de acuerdo con este modelo, *patógenos* y tumores pueden escapar de la acción de las células T por dos métodos: reduciendo el efecto de las células T, el parámetro β^* , o reduciendo su tasa de proliferación, el parámetro α^* , (Arias y Herrero, 2016). Una consecuencia que se puede extraer de esto es que mecanismos como la fiebre, que incrementa la tasa de proliferación del *patógeno*, o la

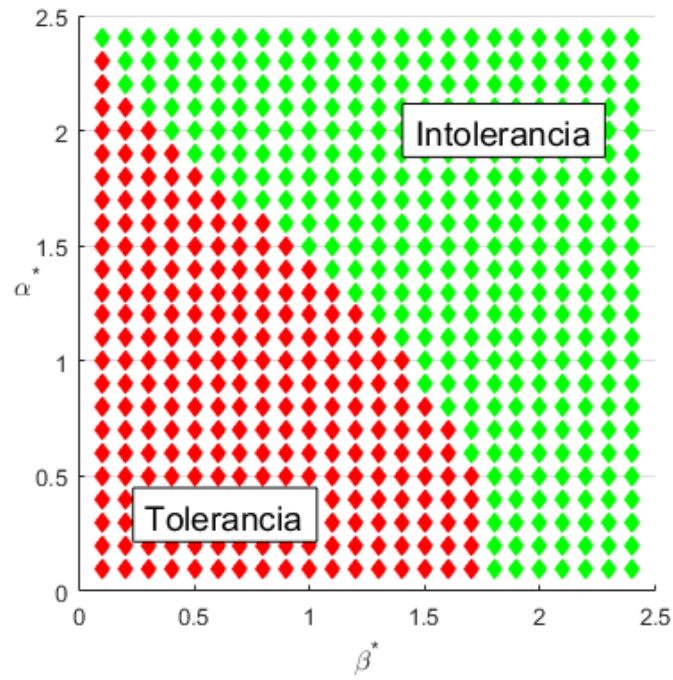


Figura 5.3: Simulación: variación de los parámetros α^* y β^* para dar lugar a regiones de tolerancia e intolerancia.

inflamación, que aumenta la acción de las células T, favorecen que el *patógeno* sea vencido.

Capítulo 6

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 **7**

Introduction

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

Chapter 8

Conclusions and Future Work

Conclusions and future lines of work. This chapter contains the translation of Chapter 6.

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. y HERRERO, M. A. Emergent behaviour in t cell immune response. En *European Consortium for Mathematics in Industry*, páginas 17–23. Springer, 2016.

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.

ARIAS, C. F., HERRERO, M. A., CUESTA, J. A., ACOSTA, F. J. y FERNÁNDEZ-ARIAS, C. The growth threshold conjecture: a theoretical framework for understanding t-cell tolerance. *Royal Society open science*, vol. 2(7), página 150016, 2015.

CASTRO, M., LYTHER, 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.

FERNÁNDEZ ARIAS, C. *Mecánica de poblaciones celulares elásticas: ecología de la respuesta inmunitaria*. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 2012.

GUNAWARDENA, J. Models in biology: ‘accurate descriptions of our pathetic thinking’. *BMC Biology*, vol. 12, 2014. ISSN 1741-7007.

SOMPAYRAC, L. *How The Immune System Works*. Versión electrónica, 2016.

TABORDA, N. A., HERNÁNDEZ, J. C., MONTROYA, 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.

Código de las simulaciones

En este apéndice se expone el código utilizado para las simulaciones del capítulo 4.

El código principal, sobre el que se basan el resto de simulaciones se muestra a continuación. Este código corresponde a la Figura 4.1 donde puede verse el caso de intolerancia al *patógeno*. Para la simulación del caso de tolerancia, que aparece en la Figura 4.2 el código es exactamente el mismo aunque varía el valor de los parámetros, como ya se expuso en la correspondiente figura.

```

1  %This code is desgined to simulate system 4.1. Intolerance case.
2  %By Belen Serrano Anton
3  %Created 25/02/2020
4  %Last Modified 31/03/2020
5
6  %Variable definition
7  t_cycle = 0.15; %Time lap between the restriction point and cell division
8  t_apo = 0.2; %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; %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); %Change rate in membrane receptor Rp, due to Rp signals
19 mu_pc = 15; %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; %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 and false otherwise
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             r_tau=rho*Y;
115             ind_N = ind_N + 1;
116         end
117
118         %Killer T cell
119         if(t_cell_matrix(nCell,1) == 1 || t_cell_matrix(nCell,1) == 3)
120             if(t_cell_matrix(nCell,6) > 0)
121                 %In division phase
122                 t_cell_matrix(nCell,6) = max(t_cell_matrix(nCell,6)-t_next,0);
123
124                 %Division phase completed
125                 if(t_cell_matrix(nCell,6) == 0 && t_cell_matrix(nCell,1) == 3)
126                     N_eff = N_eff + 1;
127                     t_cell_matrix(nCell,1) = 1;
128                 end
129             else
130                 %Initial conditions
131                 p0_sys = t_cell_matrix(nCell,4);
132                 d0_sys = t_cell_matrix(nCell,5);
133                 c0_sys = t_cell_matrix(nCell,3);
134                 a0_sys = t_cell_matrix(nCell,2);
135
136                 %Explicit solutions for system 4.1
137                 [c,a,p,d] = sys_4_1_sol(t,lambda_tau,lambda_pp, r_tau, p0_sys,
138                     lambda_pd, d0_sys, mu_pc, c0_sys, mu_da, a0_sys);
139
140                 %Desision state
141                 if( a > 0 && c > 0)
142                     d=max(d,0);
143                     p=max(p,0);

```

```

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

```

```

199         if(t_cell_matrix(nCell,6)==0 && t_cell_matrix(nCell,1) == 5)
200             N_mem=N_mem+1;
201             t_cell_matrix(nCell,1) =2;
202         end
203     else
204         %Initial conditions
205         c0_solsys =t_cell_matrix(nCell,3);
206         p0_solsys =t_cell_matrix(nCell,4);
207
208         %Explicit solutions for system 4.2
209         [c,p] = sys_4_2_sol(t,mu_pc_mem, p0_solsys, lambda_taup_mem,
210             lambda_pp_mem, r_tau, c0_solsys);
211
212         %Division phase
213         if(c <= 0)
214             delta_P_child_1 = 0.4+(0.6-0.4)*rand();
215             delta_P_child_2 = 1 - delta_P_child_1;
216
217             r_p_child_1 = delta_P_child_1 * p;
218             r_p_child_2 = delta_P_child_2 * p;
219
220             t_cell_matrix(nCell,4)=r_p_child_1;
221             t_cell_matrix(nCell,6)=t_cycle;
222
223             t_cell_matrix(nCell,3) = c0_mem;
224
225             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,1)=5;
226             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,4)=r_p_child_2;
227             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,6)=t_cycle;
228
229             t_cell_matrix(rec_ind_tcell_matrix,3)=c0_mem;
230
231             rec_ind_tcell_matrix = rec_ind_tcell_matrix + 1;
232         else
233             t_cell_matrix(nCell,4)=p;
234             t_cell_matrix(nCell,3)=c;
235         end
236     end
237
238     nCell=nCell+1;
239
240
241     elseif(t_cell_matrix(nCell,1) == 4) %Effector T cell is dead
242
243         if(t_cell_matrix(nCell,6) > 0)
244             t_cell_matrix(nCell,6) = max(t_cell_matrix(nCell,6)-t_next,0);
245             if(t_cell_matrix(nCell,6)==0)
246                 N_eff=N_eff-1;
247             end
248         end
249         nCell=nCell+1;
250     else
251         break;
252     end
253

```

```

254     end
255
256     %Update the time
257     t=t+t_next;
258
259     %Record the time and the numbers of molecules
260     time_vec(rec_ind) = t;
261     N = N_eff + N_mem;
262     rec_vector_N_eff(rec_ind) = N_eff;
263     rec_vector_N_mem(rec_ind) = N_mem;
264     rec_vector_Y(rec_ind) = Y;
265 end
266
267 %Plot results
268 f1=figure;
269
270 figure(f1)
271 [hA1]=plot(time_vec,rec_vector_N_eff/max(rec_vector_N_eff),'b','LineWidth', 1);
272
273 hold on
274 [hA2]=plot(time_vec,rec_vector_Y/max(rec_vector_Y),'r','LineWidth', 1);
275
276 hold on
277 [hA3] = plot(time_vec,rec_vector_N_mem/max(rec_vector_N_eff),'g','LineWidth',
278             1);
279 set(gca,'YTickLabel',[]);
280 set(gca,'XTickLabel',[]);
281
282 legend([hA1,hA3,hA2],'Celulas T efectoras','Celulas T de memoria','Patogeno');
283 xlabel('Tiempo'); ylabel('Numero de celulas');

```

Código del modelo macroscópico:

```

1  %This code is desgined to simulate system 5.1.
2  %By Belen Serrano Anton
3  %Created 03/03/2020
4  %Last Modified 31/03/2020
5
6  syms t_cell(t) p(t)
7
8  %Constants
9  a = 1.5;
10 b = 0.1;
11
12 k = 0.4;
13 lambda = 0.5;
14
15 t0 = 0;
16 tf = 10;
17 dt_cell=diff(t_cell,t);
18
19 %Initial Conditions
20 c1 = 3; %P(0)
21 c2 = 0; %T(0)
22 c3 = 0; %T'(0)
23 y0 = [c1 c2 c3];

```

```

24 eq1 = diff(t_cell,t,2) == -k*t_cell + lambda*p;
25 eq2 = diff(p,t) == a*p - b*t_cell*p;
26
27 vars = [t_cell(t); p(t)];
28 [V,S] = odeToVectorField([eq1,eq2]);
29
30 M = matlabFunction(V,'vars', {'t','Y'});
31 interval = [t0 tf]; %Time interval
32 %Impose a nonnegativity constraint
33 option2 = odeset('NonNegative',2); %T >= 0
34
35
36
37 ySol = ode45(M,interval,y0, option2);
38 tValues = linspace(interval(1),interval(2),1000);
39 yValues = deval(ySol,tValues,1);
40
41 %Plot results
42 figure
43 [hA2] = plot(tValues,yValues./max(yValues),'r','LineWidth', 1); %Pathogen
44
45 hold on
46 yValues = deval(ySol,tValues,2);
47 [hA1] = plot(tValues,yValues./max(yValues),'b','LineWidth', 1); %T cells
48 ylim([0,1]);
49
50 set(gca,'YTickLabel',[]);
51 set(gca,'XTickLabel',[]);
52 xlabel('Tiempo'); ylabel('Numero de células');
53 legend([hA2,hA1],'Patogeno','Células T');

```

Código de la Figura 5.3

```

1 %This code is desgined to simulate figure 5.3.
2 %By Belen Serrano Anton
3 %Created 03/03/2020
4 %Last Modified 31/03/2020
5
6 a = 0.1;
7 b = 0.1;
8
9 fl = figure
10
11 xlabel('\beta^{*}'); ylabel('\alpha^{*}');
12 ylim([0,2.5]);
13 xlim([0,2.5]);
14
15 while (a <= 2.5)
16     b = 0.1;
17     while(b <= 2.5)
18         %Result of system 5.2
19         res = macro_nond_toler_into(a, b);
20         figure(fl)
21         hold on
22         if(res == 1) %Intolerance
23             plot(b,a,'d','MarkerFaceColor','green','MarkerEdgeColor','green');
24         else %Tolerance

```

```

25         plot(b,a,'d','MarkerFaceColor','red','MarkerEdgeColor','red');
26     end
27     hold on
28     b = b + 0.1;
29 end
30 a = a + 0.1;
31 end

```

```

1  %This code is desgined to simulate figure 5.3.
2  %By Belen Serrano Anton
3  %Created 03/03/2020
4  %Last Modified 31/03/2020
5
6  function res = macro_nond_toler_into(a_star, b_star)
7  syms t _cell(t) p(t)
8
9
10 t0 = 0;
11 tf = 9.5;
12 dt_cell=diff(t_cell,t);
13
14 %Initial Conditions
15 c1 = 1; %P(0)
16 c2 = 0; %T(0)
17 c3 = 0; %T'(0)
18 y0 = [c1 c2 c3];
19 eq1 = diff(t_cell,t,2) == -t_cell + p;
20 eq2 = diff(p,t) == a_star*p - b_star*t_cell*p;
21
22 vars = [t_cell(t); p(t)];
23 [V,S] = odeToVectorField([eq1,eq2]);
24
25
26 M = matlabFunction(V,'vars',{t,'Y'});
27 interval = [t0 tf]; %Time interval
28
29 % Impose a nonnegativity constraint
30 option2 = odeset('NonNegative',2); %T >= 0
31
32 ySol = ode45(M,interval,y0, option2);
33 tValues = linspace(interval(1),interval(2),1000);
34 yValuesP = deval(ySol,tValues,1);
35
36 %If pathogen molecules are least than 0.01 we consider that pathogen has
37 %been totally defeated
38 if(min(yValuesP) <= 0.01)
39     res = 1; %Intolerance
40 else
41     res = 0; %Tolerance
42 end

```

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*

