

Conclusiones y Trabajo Futuro

Los estudios recogidos en este documento muestran la utilidad de los métodos matemáticos para proponer modelos que no solo se limiten a reproducir hechos observados, sino que sean capaces de sugerir explicaciones de los mismos y permitan formular predicciones que puedan ser verificadas, o descartadas, experimentalmente.

Los modelos propuestos en los Capítulos 3 y 5 se presentan como posibles explicaciones a un mecanismo biológico de gran interés y conocido solo parcialmente, como es la dinámica de población de las células T durante una infección aguda. Ambos modelos están bien fundamentados, pues sus hipótesis están basadas en evidencias biológicas. Gracias a estos modelos somos capaces de reproducir y predecir el comportamiento de las células T durante una infección aguda en distintas situaciones mediante la variación del valor de sus parámetros, sin necesidad de costosos experimentos y desde dos puntos de vista diferentes, el microscópico y el macroscópico. Por otro lado, ambos son modelos abiertos a la inclusión de nuevo conocimiento biológico.

Del modelo microscópico destacamos su contraposición a la hipótesis de que el desarrollo de la vida de una célula T viene determinado por la *estimulación antgénica* recibida durante su activación. De esta manera, las células generadas en la *expansión clonal* tendrían un control muy limitado sobre su elección entre división o apoptosis. Sin embargo, el modelo propuesto expone que los encuentros de una célula T con el *antígeno* son transmitidos a las células hijas por medio de receptores de membrana, que se reparten durante la división celular. Esto permite a las nuevas células integrar este conocimiento con su propia experiencia con el *antígeno*, posibilitando que células que comparten un mismo ancestro tomen decisiones distintas. Con ello, se pone de manifiesto que la heterogeneidad de decisiones observada durante una *respuesta inmune* puede ser explicada mediante un algoritmo determinista e independientemente ejecutado por las células T. La respuesta que dan las células T es específica para un *antígeno*, pero no para un patógeno¹. Esto explica el hecho de que los mecanismos de reconocimiento de patógenos no se detallen en el modelo, dotando al mismo de capacidad de adaptación a distintas estrategias de infección (Arias et al., 2014).

Por su parte, el modelo macroscópico observa la dinámica de población de las células T (*expansión y contracción clonal*) de manera colectiva. Para ello modeliza su comportamiento mediante ecuaciones diferenciales de segundo orden, sustentadas por dos propiedades poblacionales: la elasticidad y la inercia. Este modelo arroja resultados interesantes. En

¹Un *antígeno* específico puede estar presente en diversos patógenos, que pueden ser muy heterogéneos en términos de tasas de crecimiento o mecanismos de escape ante la *respuesta inmune*.

concreto, propone que el mecanismo de identificación de la población objetivo de las células T viene determinada por la tasa de crecimiento de esta. Es decir, aquellas poblaciones que crecen muy rápidamente son consideradas como patógenos, mientras que aquellas que poseen tasas de crecimiento reducidas son toleradas. Esta propuesta es compatible con el hecho paradójico de que un crecimiento lento sea la estrategia de evasión de algunas células tumorales o virus como el de la hepatitis C (Arias et al., 2015).

Otra cuestión que consideramos particularmente relevante es la planteada en el Capítulo 6. En este se buscaba establecer una correspondencia entre los parámetros de los dos modelos vistos en los capítulos anteriores, puesto que ambos muestran comportamientos poblacionales compatibles. El modelo microscópico se caracteriza por representar características biológicas explícitas de las células mediante parámetros estructurales, cuyo valor permanece fijo durante la simulación. Sin embargo, el significado de los parámetros del modelo macroscópico, referentes a las características de inercia y elasticidad de la población de células T, carecen de un significado biológico claro. A pesar de ello, una de las ventajas de este modelo es el reducido número de parámetros que tiene. Es por ello que encontrar una correspondencia de parámetros entre ambos modelos sería de gran utilidad, por ejemplo, para determinar los parámetros del modelo microscópico que se corresponden con una cierta *respuesta inmune*². A lo largo del Capítulo 6 se detalla una primera aproximación para la resolución de esta compleja cuestión. Los resultados obtenidos por la red neuronal son prometedores, pero aún insuficientes para poder deducir una correspondencia formal entre ambos modelos. Esperamos profundizar este estudio en un próximo futuro.

²De esta manera, la respuesta podría simularse utilizando el modelo macroscópico, cuyos parámetros son más fáciles de ajustar y, posteriormente, establecer los correspondientes parámetros en el modelo microscópico, los cuales son fácilmente interpretables.