

¿Cómo nos defendemos de los patógenos? Las células T y su comportamiento

Belén Serrano Antón

October 13, 2019

1 Introducción

La habilidad de nuestro sistema inmune para combatir patógenos, ya sean internos (como un tumor) o externos (como una infección por microbios) es ciertamente apasionante.

Parece natural pensar que existe un “órgano inmune” que controla a las células inmunes y les da información sobre cómo y cuándo actuar. Sin embargo, ese órgano, si existe, aún no se ha encontrado. Incita a pensar, por tanto, que las células inmunes basan su actuación en la información que encuentran a su alrededor. Y sobre esta suposición construiremos un modelo que describa las dos actuaciones básicas (división o muerte celular) que desarrollarán las células inmunes de nuestro estudio: las células T.

2 Reconocimiento de antígenos

Como veníamos diciendo en la introducción, asumiremos que las células T toman sus decisiones basándose únicamente en información local, pero ¿cómo distinguen a los amigos de los enemigos?

Las células T están dotadas de un receptor de membrana, que en lo que sigue llamaremos TCR (T Cell Receptor), a través del cual son capaces de comunicarse con el exterior. Si el TCR no percibe ningún antígeno, la célula T quedará “desactivada”, en un estado naïve. Si, por el contrario, el TCR y un antígeno se encuentran se produce un proceso conocido como *sinapsis inmune* y la célula se activa, convirtiéndose en una *célula efectora*, lista para combatir al antígeno, o una *célula con memoria*, que guardará información sobre el patógeno por si volviera a aparecer en un futuro combatirlo más rápidamente. Es entonces cuando el número de células T comienza a aumentar (*clonal expansion*). Y, una vez que el antígeno ha sido vencido, el número de estas células T decrece rápidamente (*clonal contraction*), aunque con retardo respecto a la desaparición del antígeno.

3 Algoritmo de decisión

Una vez que una célula T ha sido activada, esta puede tomar un número de opciones muy limitadas, las resumiremos en dos:

- dividirse
- morir
- o diferenciarse en una restringida variedad de células T.

Estas decisiones vendrán determinadas por la competición de dos moléculas inhibitoras: Retinoblastoma (Rb), que previene la expresión de genes necesarios

para que la célula pueda continuar el ciclo celular y dividirse, y célula B linfoma-2 (Bcl-2), que bloqueará la muerte celular.

Si la cantidad de Rb cae por debajo de cierto límite, la célula T comenzará la división celular. Por el contrario, si es la cantidad de Bcl-2 la que cae por debajo de cierto límite, provocará la apoptosis de la célula T.

Como ya habíamos anunciado, la célula T se comunica con el exterior gracias a su TCR, y las variaciones en la cantidad de Rb y Bcl-2 dependerán de que sean fosforiladas por unas moléculas llamadas citoquinas.

Ambos procesos, división y apoptosis, son excluyentes y, en cuanto uno de ellos comienza, es interrumpible, independientemente de la acción de las citoquinas. LAS CELULAS T CON MEMORIA NO TIENEN RECEPTORES DEATH

Con toda esta información, ya estamos en condiciones de presentar las ecuaciones de nuestro modelo:

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

Presentamos las siguientes ecuaciones diferenciales:

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

Estableceremos que las condiciones $a(t) = 0$ y $c(t) = 0$ provocarán instantáneamente la transición desde la etapa de decisión a apoptosis o división celular, respectivamente.

Si una célula muere, será eliminada de la población. De manera contraria, si esta se divide será sustituida por dos células del mismo tipo y cuyas condiciones iniciales veremos más adelante.

La ecuación que modelará el comportamiento del TCR vendrá dada por

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

En ella expresamos el carácter lineal del TCR y su dependencia de la cantidad del resto de receptores y el número de señales percibidas por la célula T.

Las ecuaciones que hemos tomado son lineales porque suponemos que los TCR son independientes y tienen efectos acumulativos. Así mismo, nos permiten establecer que para configuraciones de membrana similares, las células T tomarán decisiones similares.

Nos quedaría ahora establecer qué ocurre con los TCR cuando una célula se divide.

Al contrario que las células T desactivadas (naïve), las células T con memoria y las células T efectoras se dividen de manera simétrica. Es decir, comparten sus receptores de membrana con sus dos células hija siguiendo la ecuación:

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

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.

4 Conclusiones

Hemos visto un algoritmo muy simple, que modeliza las decisiones de las células T.

A pesar de que el modelo se asemeja a lo que observamos experimentalmente, aún quedan muchas cosas por resolver, una de las más importantes es: ¿cómo puede ser que si el comportamiento de estas células depende de decisiones locales veamos un comportamiento global? Es decir, que las células T funcionen como un “equipo” para protegernos de los antígenos.