\chapter{Estado de la Cuestión}

\label{cap:estadoDeLaCuestion}

\section{Cuestiones básicas de inmunología}

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

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

Ahora que sabemos las características que debe tener una respuesta inmune veamos cómo lo hace: a continuación veremos los mecanismos de los que dispone el sistema inmune y cómo los utiliza. Haremos un recorrido desde lo más básico, comenzando por el \textit{sistema inmmune innato}, hasta conceptos más avanzados referentes al \textit{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.

\subsection{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 \textit{sistema inmune innato}, recibe este nombre porque parece la defensa ``natural'' que todo animal tiene. De hecho, muchos mecanismos de este sistema inmune innato llevan con nosotros más de 500 millones de años \citep{theHowItWorks}. A pesar de que dispone de mecanismos mucho más sencillos que el \textit{adaptativo}, el papel que tiene es fundamental, pues permite dar una primera respuesta rápida ante una infección. Un ejemplo podría ser el de una infección bacteriana. Las bacterias, una vez que entran al organismo, se reproducen a gran velocidad. Para que el sistema inmune pueda vencerlas es necesaria una primera actuación que no requiera mucho tiempo de preparación, para poder atacar cuanto antes. Es el \textit{sistema inmune innato} quien se encarga.

Entre las armas de las que dispone encontramos proteínas, fagocitos y células NK (\textit{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 \citep{celulasNK}. Pero centrémonos en uno de sus componentes más famosos: los \textit{macrófagos}. Su nombre compuesto por dos palabras griegas: ``\textit{macro}'', que significa grande y ``\textit{fago}'', que significa comer, lo dice todo. En efecto, los \textit{macrófagos} son células que se comen invasores mediante un proceso llamado \textit{fagocitosis}, que ilustra la Figura \ref{fig:macrofago}. El mecanismo es muy similar al utilizado por una ameba. Los \textit{macrófagos} rodean a una partícula sólida con su membrana, formando pequeños ``brazos'' conocidos como \textit{pseudópodos}. Una vez que el \textit{macrófago} tiene en un interior a la bacteria, la degrada en una vesícula llamada \textit{lisosoma}. Esta contiene sustancias que podrían degradar hasta el propio \textit{macrófago} si salieran de esta vesícula.

\begin{figure}[t]

\centering

\includegraphics[width=0.5\textwidth]{1\_macrofago}

\caption{Fagocitosis.}

\label{fig:macrofago}

\end{figure}

Durante la batalla con las bacterias, los \textit{macrófagos} producen y secretan unas proteínas llamadas \textit{citoquinas}.

Estas son hormonas que facilitan la comunicación entre células del sistema inmune y que cobrarán un papel muy relevante en los capítulos que siguen.

Podríamos decir que los \textit{macrófagos} hacen el papel de centinelas, que cuando ven al enemigo mandan señales (\textit{citoquinas}) para reclutar a más defensores. A continuación, veremos otros tipos de células, en este caso referentes al \textit{sistema inmune adaptativo}.

\subsection{El sistema inmune adaptativo}

El nombre es bastante descriptivo y, valga la redundancia, gracias a el somos capaces de adaptar nuestras defensas contra nuevos invasores. Pero no fue hasta los años 70 cuando tuvimos constancia de esta habilidad adaptativa. Por aquel entonces Edward Jenner, conocido como ``el padre de la inmunología'' \footnote{\url{https://historia.nationalgeographic.com.es/a/edward-jenner-probablemente-cientifico-que-mas-vidas-ha-salvado-historia\_14242}}, comenzó a vacunar a la población inglesa contra el virus de la viruela, en esa época este virus fue la causa de numerosas muertes y desfiguraciones. Lo que Jenner observó es que los ganaderos que se dedicaban a ordeñar vacas y que contraían el virus de la viruela bovina (\textit{cowpox, en inglés}) raramente contraían la viruela. Así que Jenner decidió llevar a cabo un experimento, poniendo en práctica el método conocido como \textit{variolización} \footnote{Este 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.} que aprendió en el hospital de San Jorge de Londres: para ello, guardó pus de uno de los ganaderos con viruela bovina y lo usó para inocular a un niño sano, James Phillips. El resultado fue una fiebre leve que desapareció a los pocos días, después Phillips fue reinoculado con pus proveniente de una persona con viruela, pero no contrajo la enfermedad. De esta manera, Jenner demostró que el sistema inmune humano podía proporcionar armas para protegernos de un intruso que no había visto antes, ¡había inventado la vacuna!. Lo que debemos remarcar es que la vacuna contra la viruela solo protegía contra esta enfermedad o algunas causadas por virus similares, como en el caso de la viruela bovina. Es decir, el sistema inmune adaptativo se adapta para defendernos de invasores \textit{específicos}.

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

La misión principal de los \textit{anticuerpos} es identificar a los ``indeseables'', dejando que el trabajo sucio lo hagan otros. Es decir, gracias a la presencia de \textit{anticuerpos}, otras células, como los ya conocidos \textit{macrófagos} son capaces de identificar a los atacantes. Pero... ¿qué ocurre cuando un virus ya ha entrado en una célula de nuestro cuerpo? Los \textit{anticuerpos} no pueden alcanzarlo y el virus puede dedicarse a replicarse cuanto quiera. En este momento, es el turno de las células protagonistas de este trabajo, las células T.

\begin{figure}[t]

\centering

\includegraphics[width=0.5\textwidth]{2\_macrofago\_anticuerpo}

\caption{Macrófago reconociendo una bacteria gracias a la acción anticuerpo-antígeno.}

\label{fig:macrofago\_anticuerpo}

\end{figure}

\subsubsection{Las células T}

\label{Tcell}

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 \citep{theHowItWorks}. La superficie de las células T también consta de unas moléculas que permiten la interacción con los \textit{anticuerpos} llamados receptores (TCR, \textit{T Cell Receptors}). Estos receptores son de gran importancia, pues son el medio que tienen las células para obtener información de su entorno y poder tomar decisiones en base a ello. Por ejemplo, cuando los receptores de una célula T enlazan con el correspondiente antígeno, las células proliferan para dar lugar a otras con la misma especificidad, es decir, 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 \citep{theHowItWorks}, lo que contrasta con la respuesta rápida que nos ofrecía el \textit{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 \textit{anticuerpos} que pueden reconocer cualquier molécula orgánica, las células T, por su parte, están especializadas en el reconocimiento de un \textit{antígeno} específico y sus receptores permanecen siempre adheridos a la membrana celular y no pueden ser expulsados en forma de \textit{anticuerpo} como en el caso de las células B.

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

\begin{itemize}

\item \textit{Killer T-Cells}: su misión es la de reconocer las células que han sido infectadas y, tras este proceso de reconocimiento, las inducen al suicidio. De esta manera muere el virus pero también la célula que había sido infectada por el. Constituyen una de las armas más potentes del sistema inmune.

\item \textit{Helper T-Cells}: se encargan de regular la respuesta inmune. Una de sus tareas principales es secretar \textit{citoquinas} para controlar que la respuesta inmune sea proporcional y las células T no reaccionen de manera exagerada.

\item \textit{Regulatory T-Cells}: estas mantienen la tolerancia a antígenos propios, previniendo la aparición de enfermedades autoinmunes.

\end{itemize}

Cuando las células T salen del timo se encuentran desactivadas, en un estado \textit{naïve} y se dedican a circular por los órganos linfoides secundarios, cuyo máximo representante es el nodo linfático. Allí pueden encontrarse con células provenientes del foco de una infección, que han fagocitado a algún agente infeccioso. Estas presentan en su membrana ciertos \textit{antígenos}, que son reconocidos por las células T gracias a su TCR. Si este \textit{antígeno} se reconoce como extraño, la célula T se activa, convirtiéndose así en una célula efectora, capaz de secretar \textit{citoquinas} o de ir a la zona afectada a combatir al \textit{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 \citep{JTB}. Este proceso se conoce como \textit{expansión clonal}.

Una vez que las células han sido activadas, se han reproducido dando lugar a clones específicos para un determinado \textit{antígeno} y este ha sido vencido, la mayoría de ellas mueren, restaurando así los niveles de población iniciales. Proceso conocido como \textit{contracción clonal}. Esto tiene sus ventajas y sus inconvenientes: está bien porque no queremos que nuestro organismo conserve demasiadas células T viejas. Sin embargo, sería de gran utilidad tener cerca a alguna de estas células experimentadas cerca para poder reaccionar más rápido en caso de que el mismo invasor vuelva a aparecer. Lo que hace nuestro sistema inmune es mantener un pequeño porcentaje de la población ($5-10\%$) como células de memoria \citep{JTB}. Se llaman así porque guardan información del \textit{antígeno} contra el que combatieron son más fáciles de activar y nuestro cuerpo puede dar una respuesta inmune más rápidamente.

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