\chapter{Estado de la Cuestión}

\label{cap:estadoDeLaCuestion}

En este capítulo daremos contexto a nuestro trabajo. A continuación se expone tanto el contexto biológico en el que nos movemos, el campo de la inmunología, como el contexto de los modelos matemáticos en este mismo ámbito.

En la Sección \ref{sec:cuestInmuno} se abordan los mecanismos y agentes del sistema inmune necesarios para la comprensión del modelo matemático del Capítulo \ref{cap:descripcionTrabajo}. Esta Sección constituye una parte fundamental del trabajo, pues el modelo cobra sentido cuando se mira a través del problema inmunológico que intenta explicar (la decisión entre división o apoptosis de las células T durante una infección aguda) y que se verá con detalle al final de la Sección \ref{sec:coop}.

SEGÚN MIS TUTORES DE INFORMÁTICA, NO PONER UNA INTRODUCCIÓN AL CAPÍTULO QUEDA ``RARO'', ASÍ QUE HE PUESTO ESTOS PEQUEÑOS PÁRRAFOS.

\section{Cuestiones básicas de inmunología}

\label{sec:cuestInmuno}

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 \ref{cap:introduccion} 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 \textit{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 \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 \citep{JTB}.

\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}, que desde el punto 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 \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.

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 relevantes: 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}, 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 gracias a el 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 \textit{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 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 (\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!. 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 \textit{específicos}.

Veamos ahora en qué consiste la acción del sistema adaptativo. Para ello necesitamos hacer uso de los conceptos de \textit{antígeno} y \textit{anticuerpo}. Los \textit{anticuerpos} son proteínas específicas que el cuerpo humano es capaz de producir y que pueden adherirse a otras sustancias, externas o internas, llamadas \textit{antígenos}. La misión principal de los \textit{anticuerpos} es identificar a los \textit{antígenos} generados por un agente \textit{patógeno}, marcándolos así para su eliminación. Las encargadas de la producción de \textit{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 \textit{antígenos}. Cuando las células B nacen no están especializadas en la fabricación de un \textit{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 \textit{antígeno} desencadenante, ésta produce muchas células grandes conocidas como \textit{células plasmáticas}. Cada \textit{célula plasmática} es esencialmente una fábrica para producir \textit{anticuerpos}. %Siempre que el \textit{anticuerpo} y el \textit{antígeno} se corresponden, el \textit{anticuerpo} marca el \textit{antígeno} para su destrucción. %Sin embargo, los linfocitos B no pueden penetrar en las células, de manera que el trabajo de atacar estas células diana se deja a los linfocitos T.

Es decir, gracias a la presencia de \textit{anticuerpos}, otras células, como los ya conocidos \textit{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 \textit{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.

\begin{figure}[t]

\centering

\includegraphics[width=0.6\textwidth]{2\_macrofago\_anticuerpo}

\caption{Macrófago reconociendo una bacteria gracias a la acción \textit{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{antígenos} llamados receptores (TCR, \textit{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 \textit{antígeno} compatible, las células proliferan para dar lugar a otras con la misma especificidad, es decir, que enlacen con el mismo \textit{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. Pero, quizá, su diferencia más importante sea que las células T no pueden reconocer al \textit{antígeno} ``por sí mismas'', necesitan que otra célula se lo presente \citep{theHowItWorks}. Las células que se encargan de ello se conocen como \textit{células presentadoras de antígeno} \footnote{Son macrófagos, células dendríticas, células B, entre otras.}. Las proteínas del microorganismo causante de la infección, una vez fagocitadas, son fragmentadas (formando los conocidos \textit{antígenos}) y transportadas hasta la superficie celular, donde quedan unidas a una estructura llamada \textit{complejo mayor de histocompatibilidad} (MHC) que se encuentra en la membrana de las \textit{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-péptido \footnote{Estructura formada por el MHC y el \textit{antígeno}.} encajan, la Figura \ref{fig:antigen\_presentation} ilustra este proceso. Esta unión, si es perfecta, dura varias horas y se conoce como \textit{sinapsis inmunológica} \citep{fernandez2012mecanica}.

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

\begin{itemize}

\item \textit{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.

\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 desproporcionada.

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

\end{itemize}

\begin{figure}[t]

\centering

\includegraphics[width=0.6\textwidth]{Imagenes/EstadoDeLaCuestion/Antigen\_presentation}

\caption{Proceso de activación de una célula T.}

\label{fig:antigen\_presentation}

\end{figure}

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 máximos representantes son los nodos linfáticos. Allí pueden encontrarse con \textit{células presentadoras de antígeno} provenientes del foco de una infección. Si las células T reconocen al \textit{antígeno} como extraño, se activan, convirtiéndose así en células efectoras, capaces 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 \textit{helper} han sido activadas pueden quedarse en los gánglios linfáticos, activando a otras células inmunitarias, o migrar al tejido infectado para secretar \textit{citoquinas} y propiciar un ambiente adecuado para controlar la infección. Por su parte, las células \textit{killer} abandonan los gánglios linfáticos para identificar aquellas células infectadas por el organismo. Cuando el \textit{patógeno} ha sido vencido, la mayoría de células T mueren, restaurando así los niveles de población iniciales. Este proceso se conoce como \textit{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 \citep{JTB}. Se llaman así porque guardan información del \textit{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.