\section{Cooperación entre dos ciencias: Matemáticas y Biología}

En esta sección trataremos de ver la intersección 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 (\cite{mathsModInmu}, \cite{esteban2003mendel}), 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. Dediquemos ahora unas líneas a entender por qué los modelos matemáticos son una potente herramienta en el campo de la investigación, más concretamente en el área de la biología: en \cite{Gunawardena2014} se expone que 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 intuición permite llegar. Sin embargo, no debemos confundirnos, los modelos no dan respuestas seguras, son, en la mayoría de casos, predicciones que son consecuencia lógica de las hipótesis. En palabras de James Black \footnote{Biografía de este famoso farmacólogo: \url{https://www.britannica.com/biography/James-Black}}, son descripciones precisas de nuestro patético pensamiento (<<\textit{accurate descriptions of our pathetic thinking}>>).

Los modelos son herramientas en las que un biólogo se puede apoyar, pero no todos los modelos son igual de útiles. Veremos las guías que sugiere \cite{Gunawardena2014} para elaborar un buen modelo matemático:

\begin{enumerate}

\item \textit{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 el 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.

\item \textit{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 unas hipótesis simples y claras, intentando buscar una abstracción del problema.

\item \textit{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.

\end{enumerate}

Podemos distinguir dos tipos de estrategia en cuanto a los modelos se refiere: Modelado hacia adelante (\textit{forward modeling}) o inverso (\textit{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 el exceso 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 menos importancia para comprender el comportamiento del sistema que como un contexto matemático en el que la inferencia estadística se vuelve factible. En contraste, la mayor parte de nuestra comprensión del comportamiento del sistema, como en conceptos como la homeostasis o la retroalimentación, han surgido del modelado hacia adelante \citep{Gunawardena2014}.

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 \textit{<<de los grandes principios principales de las matemáticas ... parecen tener un sentido adicional>>} \citep{darwin1887life}. Los biólogos de hoy reconocen cada vez más que las matemáticas apropiadas pueden ayudar a interpretar cualquier tipo de datos. En este sentido, las matemáticas son el próximo microscopio de la biología \footnote{\url{https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC535574/}}.

\subsection{Modelos matemáticos \textit{versus} inmunología experimental}

Como hemos visto, son algunas las aportaciones que las matemáticas han hecho al campo de la biología. Sin embargo, muchos de 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, como en el caso de la inteligencia artificial, hayan sido mirados \textit{con sospecha}. En el área de la inmunología esto no es muy diferente, en \cite{mathsModInmu} se exponen algunas de las razones por las cuales los modelos matemáticos y las inmunología experimental se han mantenido separados:

\begin{enumerate}

\item El descubrimiento de nuevos agentes y fenómenos del sistema inmune, acompañados de nueva jerga.

\item El avance rápido de la tecnología y la producción de cada vez más datos.

\item El contraste del entorno académico, cultura y terminología de ambas ciencias.

\end{enumerate}

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 una imagen visual muy simple que nos aporte información sobre aspectos conocidos del comportamiento de la población pero también aspectos desconocidos que el modelo predice. Y es que, insistimos, un buen modelo no es aquel que se limita a reproducir hechos observados. Bien es cierto que el hecho de que en los modelos el fondo biológico se diluya viene dado por la razón 3, ambas ciencias son muy distintas: mientras que la biología basa buena parte de su estudio en la experimentación y la observación, los matemáticos se focalizan en el rigor y en la simplicidad de la formulación del problema. Se podría decir que para los biólogos hay demasiada matemática en los modelos y para los matemáticos más puros es insuficiente \citep{RoleOfM}.

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

\subsubsection{Movimiento de las células T: ¿dirigido o aleatorio?}

En la Sección \ref{Tcell} contamos que las células T interaccionan en los nodos linfáticos con células que presentan antígenos, provenientes de zonas infectadas. Visto desde fuera, el encuentro de una célula T con aquella que presenta el antígeno puede ser como \textit{buscar una aguja en un pajar} \citep{mathsModInmu}. En el siglo XX, se tenía la hipótesis de que las células T eran guiadas a las células que presentaban antígeno por medio de señales (\textit{citoquinas}).

Una nueva hipótesis surgió a raíz de la publicación de varios artículos: \cite{Miller1869}, \cite{Stoll1873} y \cite{Bousso1876}. Sus imágenes \textit{in vivo} sugerían que el movimiento que seguían las células T era aleatorio, caótico, alejándose así de la hipótesis anterior. Sin embargo, a pesar de que esta nueva hipótesis concordaba con la observación la situación no era tan simple debido al sesgo que se podría introducir en el seguimiento de las células. Por ejemplo, el movimiento dirigido en un medio lleno de obstáculos, como otras células, puede parecer tener cierto carácter aleatorio. La mejor manera de acabar con estos sesgos es usar un modelo matemático que no solo aporte pistas cualitativas sobre los mecanismos a estudiar sino que permita, en aquellos casos donde se dude sobre varias hipótesis, describir cuantitativamente la manera en la que diferentes mecanismos se combinan en el experimento para probar la validación del modelo.

Varios modelos fueron propuestos, desde los más sencillos hasta algunos más complejos basados en autómatas, donde las células se rigen mediante reglas estocásticas. Es probable que ambos métodos, dirigido y caótico, estén involucrados pero la respuesta aún se desconoce \citep{mathsModInmu}. Se necesitan más iteraciones observación-modelo-predicción-observación para dar con la respuesta, los modelos no pueden ser tratados como una evidencia, sino como una herramienta de investigación.

\subsubsection{Dinámica de las células T. Decisión entre división o apóptosis}

Antes de ver los distintos trabajos que se han realizado en este ámbito, pongámonos en situación. En \ref{Tcell} decíamos que cuando las células T se activan en presencia de un \textit{antígeno} estas comienzan a reproducirse rápidamente para combatir la infección y, una vez superada, muchas de ellas se suicidan restaurando los valores de población iniciales. Es lo que denominábamos como \textit{expansión clonal} y \textit{contracción clonal}. Más aún, los experimentos realizados ponen de manifiesto que la presencia del \textit{antígeno} no es suficiente para desencadenar la decisión de división o apóptosis, las células T activadas continúan reproduciéndose incluso cuando el estímulo (\textit{antígeno}) está ausente y algunas se suicidan aún cuando el la infección persiste \citep{JTB}. Esto es un hecho observado, 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 asunto: por una parte, se ha sugerido que el proceso de activación de las células T en estado \textit{naïve} desencadena un programa bastante independiente de la estimulación por \textit{antígeno}. 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 \textit{antígeno} que recibe 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 \textit{naïve} durante su activación determina las divisiones de todas sus células hijas. Para hacer este modelo un poco más flexible, se propuso que este programa pudiera estar regulado también mediante \textit{citoquinas} y no solo la presencia de \textit{antígeno}, aunque los detalles no han sido formulados aún \citep{JTB}. Por otro lado, se han propuesto alternativas a este modelo basadas en procesos estocásticos. Esto es, la decisión entre división o apóptosis de una célula T viene determinado por la competición de dos relojes estocásticos. Como ocurría en el caso anterior, los procesos celulares y moleculares específicos para dilucidar que este podría ser el algoritmo de decisión aún están en el aire.

A continuación presentamos otro modelo, expuesto en \cite{JTB}, cuyas hipótesis biológicas, ecuaciones y simulaciones se desarrollan durante los capítulos siguientes. Es un modelo basado en la acción de dos proteínas inhibidoras, Retinoblastoma (Rb) y célula B linfoma-2 (Bcl-2). Dependiendo de la concentración de estas dos sustancias, la célula tomará la decisión de dividirse o, por el contrario, de suicidarse.