

Modelado en Dinámica de Sistemas de la respuesta inmune ante la infección del VIH-1

Nieves Vélez de Mendizábal, Javier Torrealdea

Programa de Doctorado "Ingeniería Informática". Departamento de Ciencias para la Computación y la Inteligencia Artificial. Universidad del País Vasco. Facultad de Informática. Pº Manuel de Lardizabal, 1, 20018 Donostia-San Sebastián.

nvelez@unav.es

Resumen

Se ha construido un modelo en Dinámica de Sistemas compuesto por cuatro vistas. Cada una de ellas representa una parte fundamental de la infección: Los linfocitos T CD4+ (células helper), linfocitos B y anticuerpos, linfocitos T CD8+ (citotóxicos) y carga viral.

Para explicar la dinámica del VIH/SIDA en interacción con el sistema inmunológico se han realizado numerosos estudios clínico de monitorización de los enfermos a lo largo del tiempo. Sin embargo, dichos estudios no han conseguido captar los numerosos aspectos dinámicos implicados dada la complejidad existente entre sistema inmune y el VIH-1. El conjunto de datos clínicos y matemáticos reunidos pone de manifiesto que el VIH, además de replicarse masivamente en los pacientes infectados, sufre reiteradas mutaciones, generándose así una enorme diversidad de poblaciones víricas; estos mutantes capaces de evadir, en cierta medida, el ataque inmunitario hacen su aparición predominando hasta que el sistema inmunitario recababa la energía para sofocarlos, aunque mientras tanto nuevos "mutantes elusivos" (que eluden el sistema inmune) inician su multiplicación. La ventaja en la lucha pasa así repetidamente del virus al sistema inmunitario, y de éste a aquél. Sin embargo, estos vaivenes no se mantienen de manera indefinida ya que la densidad de poblaciones víricas que escapan del sistema inmunitario crece paulatinamente inclinando gradualmente la balanza en favor del virus.

El modelo que aquí se describe consigue representar la complejidad de dichas interacciones a nivel celular y viral proponiéndose con una herramienta útil en el conocimiento biológico y clínico del VIH-1.

INTRODUCCIÓN

Existen numerosos estudios realizados sobre infecciones víricas en base a modelos matemáticos. Investigadores de reconocido prestigio mundial como Martin Nowak, Alan S. Perelson o el ya desaparecido Lee Segel, han conseguido numerosos avances en el estudio de la dinámica de la infección del VIH-1. Estos modelos pueden ser vistos como herramientas para la búsqueda de las variables responsables de marcar cómo se desarrolla la enfermedad. El hallazgo de esas variables puede proporcionarnos las dianas terapéuticas. Estos modelos basados en ecuaciones diferenciales tienen sus limitaciones ya que para poder realizar un

estudio matemático, dichos modelos deben ser muy sencillos y pequeños, no representando el mundo real. Aquí surge la necesidad de una nueva metodología para analizar sistemas tan extremadamente complejos.

Dinámica de Sistemas es un nombre propio que designa un determinado método de construcción de modelos de sistemas susceptibles de ser simulados por ordenador. El origen de esta técnica se remonta a finales de los años cincuenta y su implantación definitiva se produce durante la década de los sesenta.

El desarrollo de este método se debe al trabajo de J. W. Forrester del Instituto Tecnológico de Massachussets, el cual por primera vez utilizó técnicas pertenecientes a las disciplinas de ingeniería automática para el estudio de procesos sociales y económicos. La búsqueda de los lazos de realimentación que operan dentro de un sistema y la forma en que estos determinan el comportamiento dinámico del mismo constituye la piedra angular sobre la que descansa la dinámica de sistemas (Aracil J. y Gordillo F., (1997). *Dinámica de sistemas*, Alianza Universidad 1997).

Un aspecto notable del método es su enorme capacidad descriptiva. Los modelos se representan mediante unos diagramas conocidos como diagramas de flujo. La claridad de estos diagramas en cuanto representación de la estructura global del sistema y de las relaciones entre las variables que lo constituyen es tan sorprendente que los modelos pueden ser presentados a no especialistas y ser inmediatamente entendidos. Con esta técnica, se han realizado aportaciones de interés en terrenos tan diversos como biología, economía, gestión empresarial, urbanismo, psicología y muchos otros.

MATERIAL Y MÉTODOS

Cuatro vistas componen el modelo realizado en Dinámica de Sistemas con el software Vensim. Cada vista representa una parte fundamental de la dinámica de la infección.

LINFOCITOS T CD4+ (T4)

La figura 1 muestra la vista perteneciente a la dinámica de los linfocitos. Los linfocitos T CD4+ son de vital importancia para el sistema inmunológico, ya que son las encargadas de activar a los linfocitos T CD8+, y a los linfocitos B, encargados de la producción de anticuerpos. Un recuento normal de linfocitos T CD4+ en un mm³ está entorno a 1000 en un paciente sano. El VIH tiene afinidad por infectar células que expresan el receptor CD4+, por lo que infecta de forma especial a linfocitos helper y macrófagos.

Cuando el VIH penetra en el torrente sanguíneo infecta a un linfocito T CD4+. El virus provoca una disfunción de dicha célula que hace que deje de cumplir la tarea para la que estaba programada y se convierte en una "fábrica de nuevos viriones". Los linfocitos T CD4+ infectados pueden permanecer varios meses con la infección en estado latente, siendo no detectables por el sistema inmune y sin producir viriones. Las células T CD4+ infectadas tienden a unir su membrana con la membrana celular de otros linfocitos T CD4+ sanos e infectados y los linfocitos T CD8+ al no ser capaces distinguirlos destruyen todas las células que se hayan unido a la infectada.

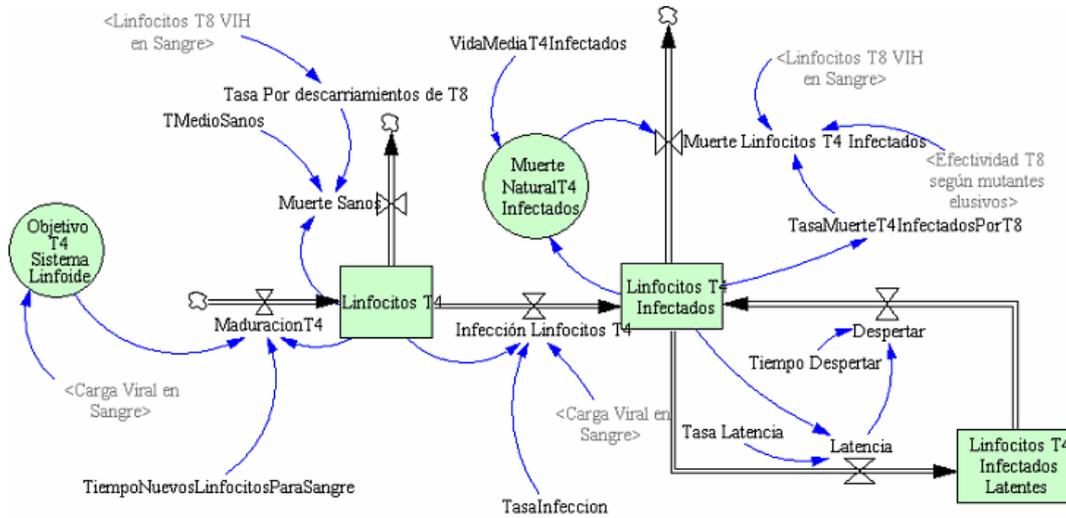


Figura 1. Modelo de infección celular, linfocitos T CD4+

CARGA VIRAL

La progresión natural del SIDA consiste en una infección aguda seguida de una fase asintomática -- infección crónica--, la cual finalmente desemboca en la fase de crisis SIDA que se inicia con el rápido declive de las células T CD4+ circulantes. En la figura 2 se muestra la vista del modelo correspondiente a la carga viral del VIH-1 en sangre.

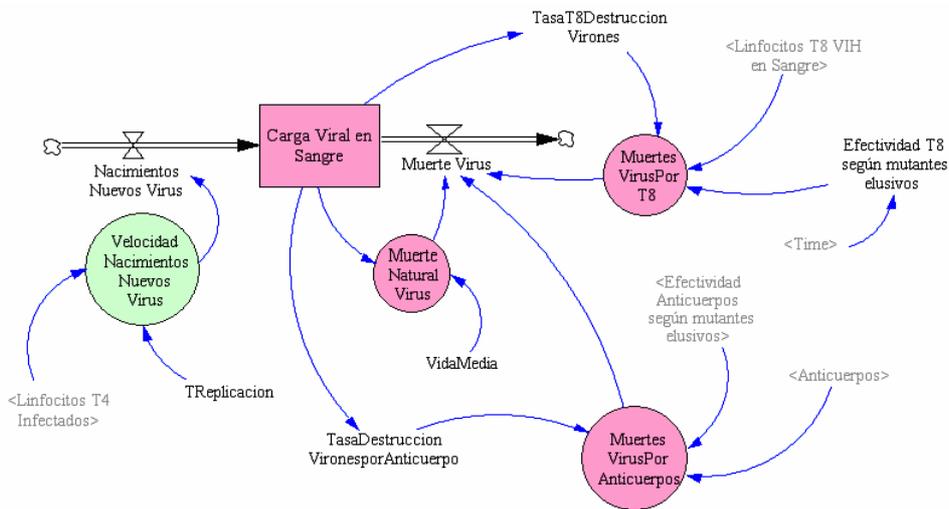


Figura 2. Modelo de infección celular, carga viral

Los viriones que se encuentren en sangre podrán ser destruidos, antes de la degradación natural, por los anticuerpos específicos y linfocitos T CD8+. La aparición de los anticuerpos del VIH no surge hasta 8 semanas después de la infección – en una progresión normal de la enfermedad --. Se ha seguido el mismo razonamiento con los linfocitos T CD8+ haciendo que tengan una respuesta específica al antígeno (Nowak M (1990) HIV mutation rate, *Nature*, 347, 522).

LINFOCITOS B, ANTICUERPOS SIDA

Descrito de una forma muy coloquial, el sistema inmune posee linfocitos B “desactivados”. Se activan gracias a unas sustancias químicas, como las citocinas, segregadas por los linfocitos T CD4+ y macrófagos tras la presentación de un antígeno. Las células que han sido activadas se especializan en la lucha contra el antígeno para las que han sido programadas.

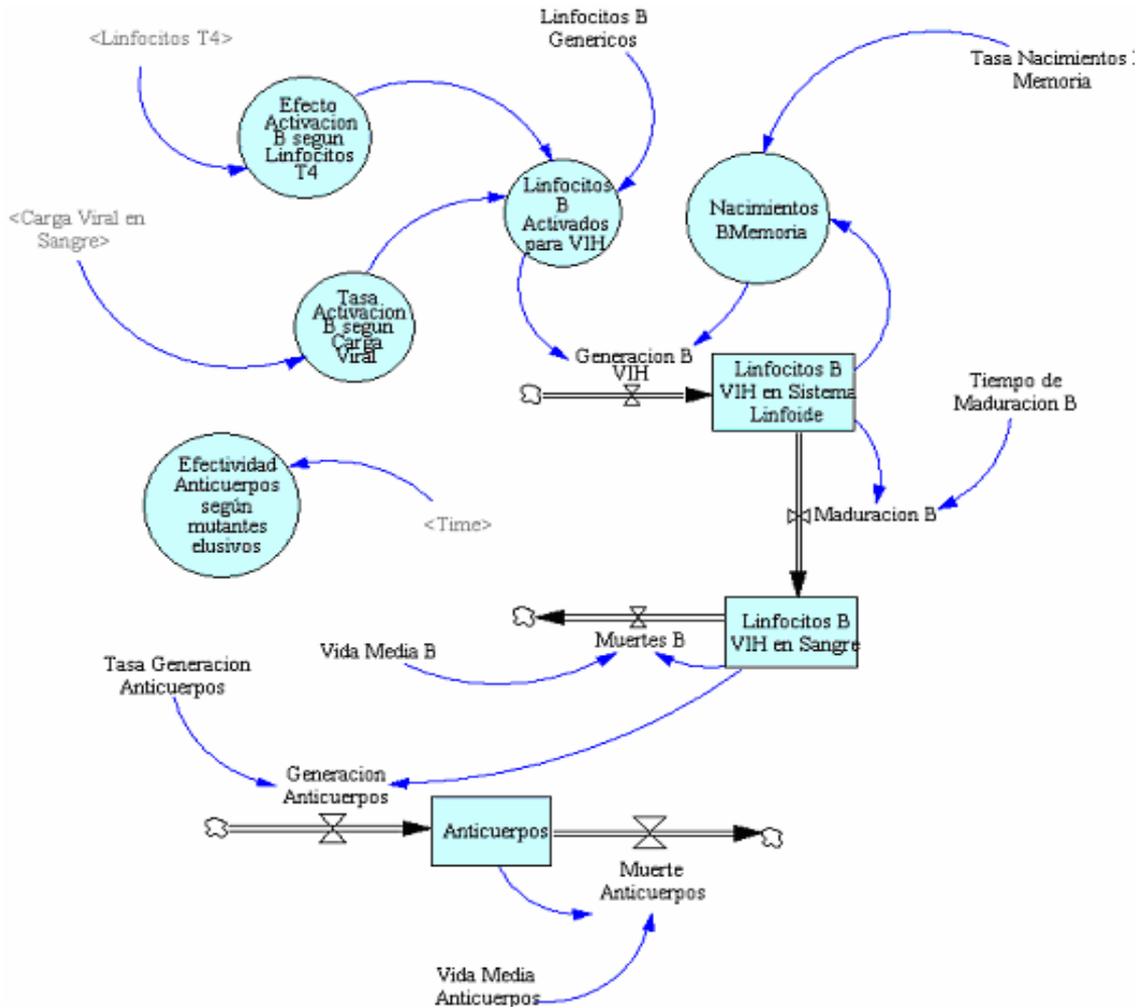


Figura 3. Modelo de infección celular, linfocitos B y anticuerpos VIH

Los linfocitos B no atacan directamente al virus, se encargan de sintetizar los anticuerpos. Cuando una persona tiene anticuerpos contra un virus específico, se sabe que ha estado expuesto a dicho virus. En la figura 3 se muestra la vista del modelo correspondiente a los linfocitos B y anticuerpos.

De media se tarda alrededor de dos meses en generar los anticuerpos para la lucha contra este virus. Cuando son detectables por las pruebas del VIH, se produce lo que los especialistas llaman la seroconversión. Serán los anticuerpos del VIH los encargados de degradar el virus libre circulante. La efectividad de destrucción de los anticuerpos depende de la densidad de mutantes elusivos del VIH, a más mutaciones del virus capaces de evadir el ataque del sistema inmune,

menor efectividad de destrucción. A medida que transcurre la enfermedad en el tiempo aumenta el número de mutantes elusivos, disparándose en los dos últimos años de la enfermedad, ya que en la etapa SIDA, la densidad de linfocitos T CD4+ no es suficiente para conseguir una respuesta energética del sistema inmunológico ante una nueva mutación del virus. Por supuesto, tampoco puede conseguir esa respuesta con cualquier otro antígeno con el que entre en contacto el paciente. Esta es la razón de las llamadas enfermedades oportunistas.

LINFOCITOS T CD8+ CITOTÓXICOS (T8)

Los linfocitos T CD8+, según el modelo realizado, se activan de una manera similar que los linfocitos B. Una importante diferencia entre los linfocitos B y T CD8+ es que las células T CD8+ no sintetizan ninguna sustancia para la lucha contra el VIH, son ellos mismos los que destruyen el virus libre así como los linfocitos T CD4+ que estén infectados. En la figura 4 se muestra la vista del modelo que representa los linfocitos citotóxicos.

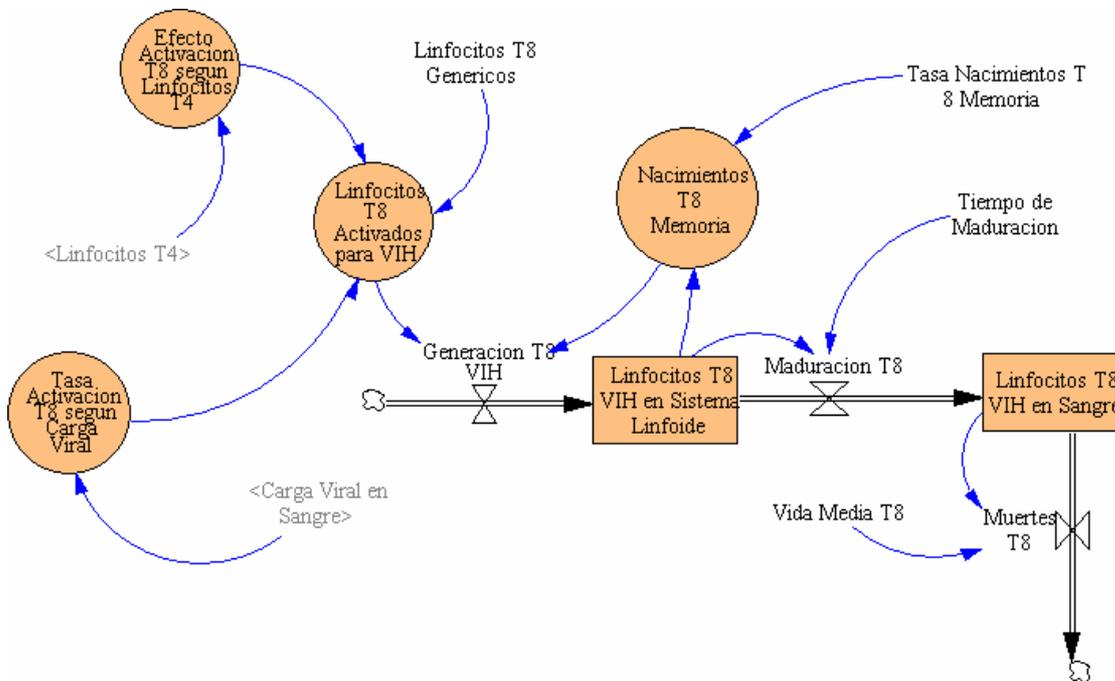


Figura 4. Modelo de infección celular, linfocitos T CD8+

Una de las causas por las que gana la batalla el VIH es paradójicamente por la acción de los T CD8+, ya que como se ha explicado con anterioridad, a veces destruyen linfocitos T CD4+ sanos si tienen en su superficie gp120. Los linfocitos T CD8+ también pierden efectividad según se va desarrollando las diferentes etapas de la enfermedad por la densidad de mutantes elusivos. (Nowak M A, McMichael A J (1995) How HIV defeats the immune system, *Scientific American*, 273, 58-65, August 1995).

RESULTADOS

El principal objetivo de este modelo es conseguir una simulación que se acerque lo más posible a lo que ocurre a nivel celular en el interior del cuerpo de un

enfermo del VIH. Para explicar la dinámica del VIH/SIDA con el sistema inmunológico se han hecho numerosos estudios basados en la monitorización de los enfermos a lo largo del tiempo. Lo malo de esta monitorización es que la vida dentro de nuestro organismo se mide en días, o incluso en horas, y no se puede estar haciendo pruebas con una frecuencia aceptable para los enfermos. El mundo de la medicina da por buenos esos valores obtenidos, porque a grandes rasgos explican la dinámica fundamental de la enfermedad. La simulación de este modelo trata de acercarse a los resultados que estas investigaciones a dado, para ello se ha utilizado la gráfica que se muestra en el lado izquierdo de la figura 5.

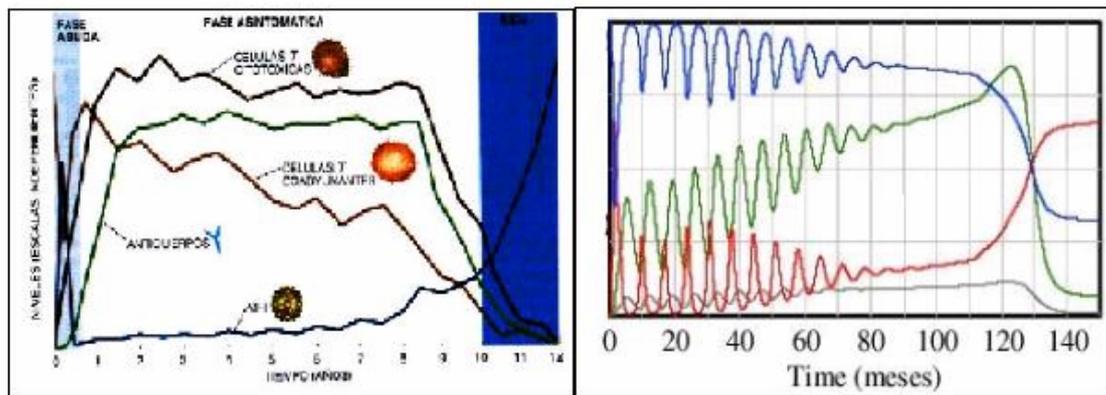


Figura 5. EL curso de una infección de VIH y Curso de una infección según la simulación

El resultado de nuestra simulación es el que se ve en la parte derecha de la figura 5. Al final de la enfermedad se llega a un equilibrio entre carga viral y linfocitos T CD4+, ya que apenas hay linfocitos sanos que se pueden infectar por el VIH y por lo tanto la carga viral con esa densidad de linfocitos T CD4+ la carga viral sólo puede mantenerse. Este equilibrio también sucede en la realidad, pero con un nivel de linfocitos T CD4+ cercano a ciento cincuenta, pudiendo variar sustancialmente de un paciente a otro. Lo importante es que una vez alcanzado es equilibrio el nivel de linfocitos T CD4+ es tan bajo que el sistema inmunológico es incapaz de hacer frente a cualquier agresión de otro patógeno.

La elevada tasa de mutación unida a la alta tasa de replicación permite al virus evolucionar en respuesta a las amenazas que encuentra durante el transcurso de la infección. Así, mutantes que escapan del sistema inmune hacen su aparición y predominan hasta que hay los suficientes para que el sistema inmune se ponga en marcha para su erradicación. El poder pasa así repetidamente del virus al sistema inmunitario, y de éste a aquél. Sin embargo, estos vaivenes no se mantienen de manera indefinida, ya que la diversidad privilegia a éste, en parte porque la variabilidad confunde al sistema inmunitario del paciente, cada vez menos eficaz, situación que deja a la población vírica camino libre para propagarse y destruir aun más células helper. La pérdida de dichas células afecta al funcionamiento de las células T citotóxicas y a las células B, que reaccionan enérgicamente sólo cuando se estimulan por las señales segregadas por linfocitos T CD4+. Conforme los linfocitos T CD8+ y anticuerpos específicos ven mermada su eficacia, se llega a una espiral potencialmente letal con una elevada tasa de destrucción de células T CD4+ y un declive de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario en su conjunto.

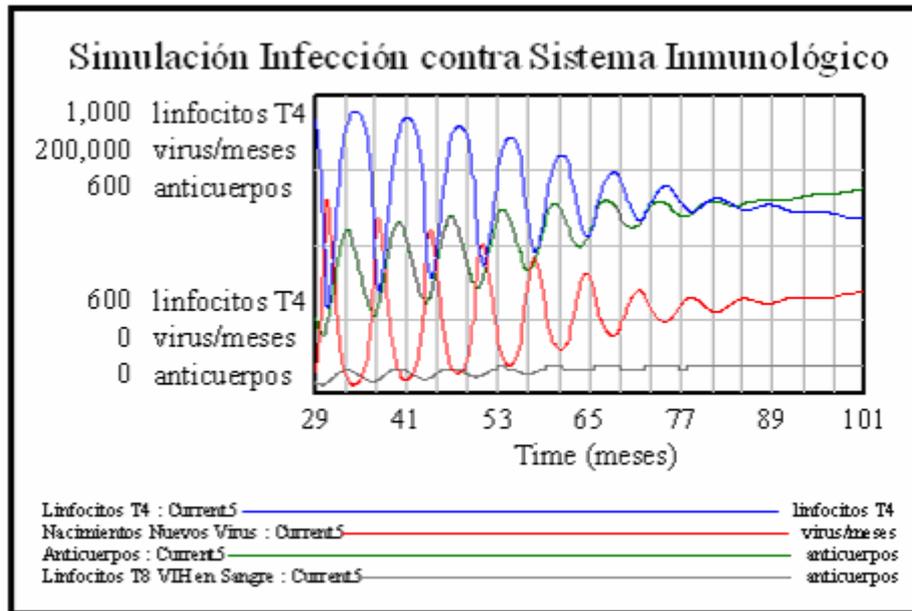


Figura 6. Vaivén entre el sistema inmunitario y el VIH. Los mutantes son capaces de evadir, en cierta medida, el ataque inmunitario haciendo su aparición y predominando hasta que el sistema inmunitario recaba la energía para sofocarlos, aunque mientras tanto nuevos mutantes ("mutantes elusivos") inician su multiplicación. El poder pasa así repetidamente, y durante algún tiempo, del virus al sistema inmunitario, y de éste a aquél

La generación de mutantes provoca así una merma creciente de la eficacia del sistema inmunitario. Llega un momento en que la diversidad resulta inabarcable para el sistema inmunitario, y el VIH se escapa a su control. A medida que se eleva la carga vírica, se acelera la destrucción de células coadyuvantes y se cruza el umbral del SIDA. Por último, el sistema inmunitario queda colapsado.

La rapidez con la que se produzca la respuesta del sistema inmune es de vital importancia para establecer la posterior progresión del paciente. Si la respuesta inmune inicial ante el VIH-1 fuera suficientemente rápida y contundente, la eficiencia de las defensas del sistema inmune no se vería mermada, ya que apenas habría pérdida de linfocitos T CD4+, haciendo que células activas del sistema inmunitario continuaran reconociendo cada célula infectada o cada partícula vírica que descubrieran. De esta manera, el organismo debería controlar el virus de forma indefinida. En estos pacientes, la progresión hacia el SIDA sería probablemente muy lenta, o, incluso, no se produciría en absoluto.

Si la respuesta del sistema inmune ante la infección aguda no fuera tan rápida y efectiva, se obtendría un éxito razonable durante algún tiempo, ya que la diversidad de mutantes aumentaría y el número de linfocitos T CD4+ estarían por debajo de niveles normales. Este es el patrón al que, según parece, se acomoda la mayoría de los pacientes. Como tercera opción, si la respuesta inmune fuera muy débil y lenta frente a epítopes conservados y no conservados (mutantes elusivos), el SIDA se desarrollaría con gran rapidez ya que no se habría controlado desde el principio la replicación del virus. En esa situación, las partículas víricas originales proliferarían sin encontrar mucha resistencia causando un rapidísimo desarrollo a la fase SIDA de la enfermedad. En la figura 7 se muestra el periodo que va de la infección aguda hasta la producción de linfocitos T CD8+ específicos y anticuerpos.

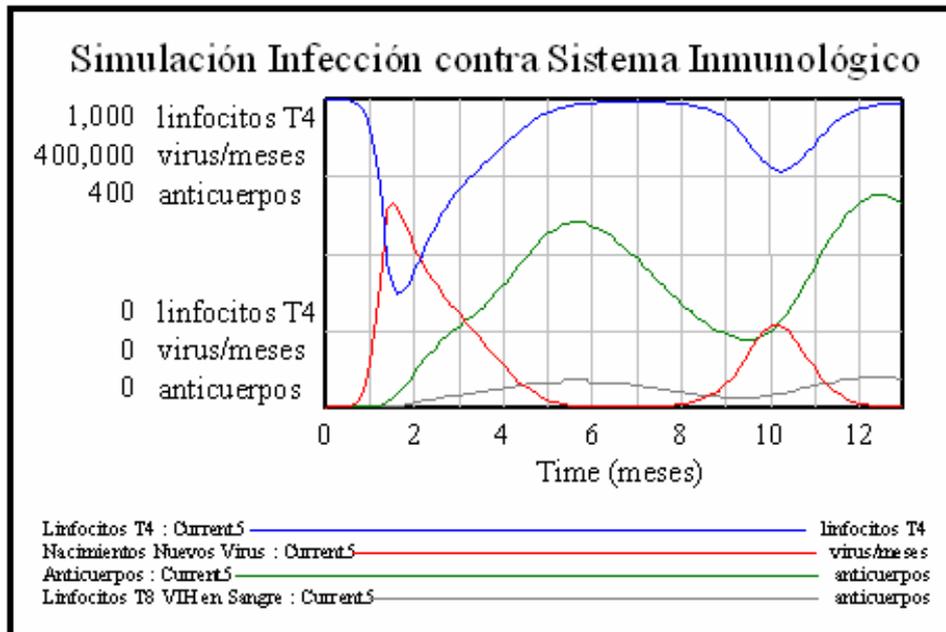


Figura 7. Curso de una infección según la simulación de los doce primeros meses

La simulación proporciona también claves sobre las probables propiedades de la población vírica en cada una de las etapas de la enfermedad del VIH. En los primeros momentos, antes de que el sistema inmune esté muy alertado del peligro, las variantes víricas que se repliquen con mayor celeridad se convertirán en las más abundantes, convirtiéndose estas en las más atacadas por el sistema inmunológico.

Por eso, aun cuando el paciente sufriera en un comienzo la infección de diversas variantes, transcurrido un corto intervalo temporal la mayoría de los virus presentes en su organismo derivarían probablemente de la versión con mayor capacidad de crecimiento. Cabe, pues, esperar una escasa diversidad genética durante la fase aguda de la enfermedad. Por ello se ha optado en mantener una eficacia óptima durante estos primeros meses de enfermedad.

Una vez que el sistema inmunitario entra en estado de mayor activación, la supervivencia se complica para el VIH. Ya no consigue replicarse libremente, el virus tendrá que poder esquivar los ataques inmunitarios. La creación de los linfocitos B y T CD8+ específicos en la lucha de contra el VIH dependen no sólo la densidad linfocitos T CD4+, también de la carga viral que haya en cada momento, esta es la causas de los vaivenes en la creación de estas nuevas células, como se muestra en la figura 6.

DISCUSIÓN

La Dinámica de Sistemas ha resultado ser una herramienta muy buena para realizar el estudio de los aspectos más importantes de la dinámica de la infección por el virus del SIDA con el sistema inmunológico.

El modelado de la infección encierra una dificultad intrínseca; hay que tener en cuenta que los componentes que mayor esperanza de vida tienen, son los linfocitos que es de alrededor de 3 días y la simulación transcurre durante unos 150

meses -- más de 4500 días-- . Además, diversos componentes como pueden ser las tasas de infección o de reproducción son variables, es decir no permanecen con un valor constante durante la infección. Según las investigaciones realizadas, no existe ningún modelo como este; es el primer modelo matemático que se realiza para simular todo el transcurso de la enfermedad.

A pesar de la intensa investigación realizada sobre el VIH y el sistema inmunológico, el modelo no está exento de errores en la descripción de la dinámica de la enfermedad. Además, numerosos datos necesarios para el ajuste del modelo han sido estimados según la evolución de las simulaciones del modelo, siendo la única causa la falta de información al respecto de esperanzas de vida, tasas de reproducción y tasas de infección de los componentes que intervienen en el modelo como pueden ser las células del sistema inmunológico o el propio virus del VIH.

En algunas ocasiones se ha simplificado la dinámica de la enfermedad con el sistema inmunitario para evitar la construcción de un modelo demasiado complejo. Estas decisiones en la gran mayoría de los casos han sido acertadas, aunque en un caso concreto, en el tema de los mutantes elusivos y como afecta a la efectividad de los anticuerpos y los linfocitos T CD8+ no ha sido así. Es en este tema donde el modelo es claramente mejorable.

Con todo lo dicho, los resultados obtenidos han sido satisfactorios ya que se ha conseguido una simulación que se acerca mucho a la realidad de la progresión de la infección. El parecido es cualitativo más que cuantitativo, pero es ese aspecto el que realmente explica la interacción entre el sistema inmunológico y el VIH. Los errores en el rango de valores de algunas variables están causados por la falta de información, como ya se ha comentado antes.

Existen algunos modelos matemáticos muy simples, que intentan simular la infección sobre un periodo que no excede los 20 días, pero no hay ninguno para todo lo que abarca una infección del VIH-1 típica.

Como se ha comentado con anterioridad, el VIH tiene afinidad por infectar células que expresan el receptor CD4+ en su membrana, por lo que no sólo infecta de forma especial a linfocitos helper, sino que también a macrófagos.

El efecto de la infección de macrófagos no se ha tenido en cuenta en el modelo, dejándolo abierto para un posible futuro estudio.

AGRADECIMIENTOS

Jorge Sepulcre del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) en Pamplona, Navarra.