

Modelos matemáticos sobre la interacción de macrófagos, células T y el Mycobacterium tuberculosis

Eduardo Ibarguen Mondragon¹

Resumen

En este trabajo de investigación se abordan algunas de las inquietudes de la comunidad científica relacionadas con la inmunología celular de la Tuberculosis (TB) y la resistencia del Mycobacterium tuberculosis (Mtb) a los antibióticos. La motivación es determinar, ¿bajo qué condiciones la infección con el bacilo del Mtb es controlada por el sistema inmune y la acción de antibióticos?

Para este fin, se planteó el objetivo general de describir la dinámica poblacional de las principales poblaciones de células del sistema inmune (macrófagos y células T) que interactúan con la bacteria por medio de sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales. Específicamente, se formulan y analizan dos modelos de la inmunología celular de la TB y un modelo sobre la inmunología de la TB y la resistencia del Mtb a los antibióticos. La dinámica de los modelos matemáticos se describe en términos de números reproductivos básicos.

Palabras claves: tuberculosis, inmunología, ecuaciones diferenciales ordinarias, soluciones de equilibrio.

Summary

In this work of investigation some of the worries approach of the scientific community related to the cellular immunology of the Tuberculosis (TB) and the resistance of the Mycobacterium tuberculosis (Mtb) to the antibiotics. The motivation is to determine, under what conditions is infection with the bacillus of the Mtb controlled by the immune system and the action of antibiotics?

For this end, there appeared the general aim to describe the population dynamics of the principal populations of cells of the immune system (macrophages and cells T) that interact with the bacterium by means of systems of differential ordinary not linear equations. Specifically, there are formulated and analyze two models of the cellular immunology of the TB and a model on the immunology of the TB and the resistance of the Mtb to the antibiotics. The dynamics of the mathematical models is described in terms of reproductive basic numbers.

Keywords: tuberculosis, immunology, differential equations ordinarias, solutions of equilibrium.

¹ Matemático Mg. en Ciencias Matemáticas Doctor en Ciencias. Universidad de Nariño. e-mail: edbargun@udenar.edu.co

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad infecciosa causada por el *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), que es uno de los problemas de salud pública más importantes de la humanidad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta alrededor de 8 millones de casos nuevos y 1.7 millones de muertes cada año. Además, el combate contra la TB cuesta más de 33 billones de dólares al año [1, 2]. Sin embargo, se estima que sólo el 10% de las personas infectadas con el bacilo del Mtb desarrolla la enfermedad en alguna etapa de su vida [3].

El Mtb puede afectar diferentes tejidos, pero usualmente desarrolla TB pulmonar. La infección con Mtb sigue un proceso bien definido. Los bacilos infecciosos son inhalados como microgotas desde la atmósfera (se sabe que estas microgotas pueden permanecer en la atmósfera por varias horas y la dosis infecciosa se estima en una bacteria) [4]. En el pulmón, las bacterias son fagocitadas por macrófagos alveolares que inducen una respuesta proinflamatoria dando lugar al reclutamiento de células mononucleares a partir de los vasos sanguíneos circundantes.

Estas células forman bloques que posteriormente se constituyen en el granuloma. El granuloma consiste de un núcleo de macrófagos infectados rodeado por macrófagos no infectados, con una capa de linfocitos asociada a tiras fibrosas de colágeno y otros componentes extracelulares en la periferia de la estructura [4]. Esta respuesta del tejido tipifica la TB latente o fase de contención en la que no hay signos manifiestos de enfermedad y el hospedador no transmite la enfermedad a otros. La contención usualmente falla cuando el sistema inmune del hospedador cambia, sea por envejecimiento, malnutrición o coinfección con VIH, esto es, cualquier condición que reduzca el número, o atente contra las funciones de las células T hace que falle la contención. A raíz de ese cambio en la estructura del granuloma este se desintegra en una masa de escombros sin estructura celular y liberan miles de bacilos infecciosos en las vías respiratorias. Esto resulta en enfermedad o TB activa, en la cual se desarrolla una tos que facilita la diseminación en aerosol de los bacilos infecciosos [4].

En la actualidad, los individuos infectados con TB pulmonar son tratados con los siguientes antibióticos: rifampicina (RIF), isoniazida, etambutol y pirazinamida. Cuando el tratamiento se realiza como se recomienda, es muy poco probable que se desarrolle resistencia. Sin embargo, si el paciente no sigue el tratamiento anti-TB adecuadamente la bacteria puede adquirir resistencia a uno o más antibióticos [5].

Es bien conocido que la vacunación a través del bacilo Calmette-Guérin (BCG) no ha sido completamente eficiente en la prevención de la TB pulmonar. Por lo tanto, para combatir esta enfermedad se debe mejorar el diseño de vacunas contra la TB. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que para desarrollar una vacuna más eficiente, es necesario un mejor entendimiento de la relación entre la respuesta inmune del hospedador, el bacilo tuberculoso y la adquisición de resistencia del Mtb a los antibióticos [2].

En este sentido, diferentes modelos matemáticos fueron aplicados para comprender el efecto del sistema inmune en el control del Mtb y la adquisición de resistencia de este bacilo a uno o dos antibióticos en tratamientos de TB latente. Kirschner y colaboradores [6] utilizan un modelo para predecir la respuesta mediada por células contra la TB. Marino y Kirschner [7] extendieron el modelo a un modelo bicompartamental, que captura la interacción de las células inmunes y bacilos de Mtb en el pulmón. En [8], los mismos autores exploran el papel de las células CD8+T. Describen la dinámica de las citocinas, mismas que son secretadas por las células T y macrófagos no infectados como el resultado del reconocimiento de antígeno por parte de los macrófagos infectados. Así mismo utilizan simulaciones numéricas y análisis de sensibilidad para predecir y explicar posibles resultados de la enfermedad debido a la dinámica de las citocinas. Por otra parte, Magomedze et al. [9] desarrollan un modelo para la TB humana en el sitio de la infección en el pulmón. Estos autores examinan el efecto que producen los linfocitos citotóxicos en macrófagos infectados y otros mecanismos inmunológicos para determinar cuando una persona infectada con TB desarrollará TB activa o latente, pero no consideran la población de citocinas como una variable dinámica. En un enfoque diferente

a los planteados por Kirschner y Magomedze, E. Ibargüen- Mondragón et al. [12] con el propósito de evaluar el impacto de la respuesta de las células T y los macrófagos en el control del Mtb proponen un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias para modelar la interacción entre macrófagos no infectados, macrófagos infectados, células T y bacilos del Mtb.

Interacción de Macrófagos, células T y bacilos de Mtb en el pulmón

En esta sección formulamos un modelo matemático para la respuesta celular mediada contra la TB en el pulmón considerando las poblaciones de macrófagos no infectados, macrófagos infectados, bacilos de Mtb y células T en el pulmón.

Interacción de Macrófagos, células T y bacilos de Mtb en el granuloma

Diferentes autores [5, 12] han probado a través de experimentos in vivo e in vitro que la dinámica más relevante de la bacteria tiene lugar dentro del granuloma pulmonar. Por esta razón decidimos formular un modelo matemático que describa la interacción de la población de células T, bacterias, macrófagos infectados y no infectados en el granuloma tuberculoso.

Interacción de Macrófagos, células T, bacilos de Mtb sensibles y resistentes a antibióticos

En este capítulo formulamos un modelo matemático donde se considera, además de los aspectos inmunológicos también se considera la resistencia del Mtb hacia los antibióticos. Para este fin decidimos formular una extensión del modelo anterior donde consideramos dos poblaciones de bacterias (sensibles y resistentes).

Bibliografía

Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing: WHO report 2010. WHO/HTM/TB/2010.

Palomino-Leão-Ritacco. Tuberculosis 2007, from basic science to patient care. Tuberculosis textbook.com first edition.

Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. Clin Immunol. 2004; 110(1):2-12.

Russell D. Who puts the tubercle in tuberculosis?. Nature Rev Microbiology. 2007 Jan; (5), 39-47.

Patrick G. Guilfoile. Deadly diseases and Epidemics: Antibiotic-Resistant Bacteria, Chelsea House Publishers. 2007.

J. E. Wigginton and D. Kirschner, A model to predict cell mediated immune regulatory mechanisms during human infection with Mycobacterium tuberculosis. J. Immunology 166 (3), (2001) 1951-1967

S. Marino, D. Kirschner, The human immune response to the Mycobacterium tuberculosis in lung and lymph node. Journal of Theoretical biology 227 (2004) 463-486.

Sud D, Bigbee C, Flynn JL, Kirschner DE. Contribution of CD8+ T cells to control of Mycobacterium tuberculosis infection. J Immunol. 2006 Apr 1; 176(7):4296-314.

G. Magomedze, W. Garira, E. Mwenje, Modelling the human immune response mechanisms to mycobacterium tuberculosis infection in the lungs, J. Mathematical Biosciences and engineering, <http://www.mbejournal.org>, 2006. October 3(4):661-682.

G. A. Mitchinson, Mechanism of drug action in short course chemotherapy. Bull. Int. Union Tuberc. 64,30-37.

T. Shima, Drug resistance in tuberculosis control, Tubercle, 68, 5-15.

Ibargüen-Mondragón E, Esteva L and Chávez-Galán L. A mathematical model for cellular immunology of tuberculosis. J. Mathematical Biosciences and Engineering. 2011; 8(4):976-986.