









Células T reguladoras na dinâmica de respostas imunitárias

B. M. P. M. Oliveira  ,
N.J. Burroughs , M. Ferreira  e A. A. Pinto .

 **U.PORTO** Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto, Portugal

 **U.PORTO** Centro de Matemática da Universidade do Porto, Portugal

 **WARWICK** Mathematics Institute and Warwick Systems Biology Centre, University of Warwick, United Kingdom

  Departamento de Matemática da Universidade do Minho, Portugal

 **FCT** Fundação para a Ciência e Tecnologia, Portugal

Ciência 2009

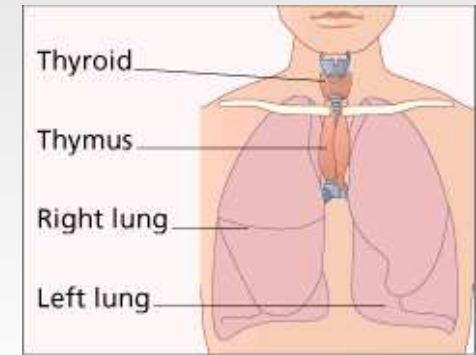
Conselho dos Laboratórios Associados

Fundação para a Ciência e Tecnologia

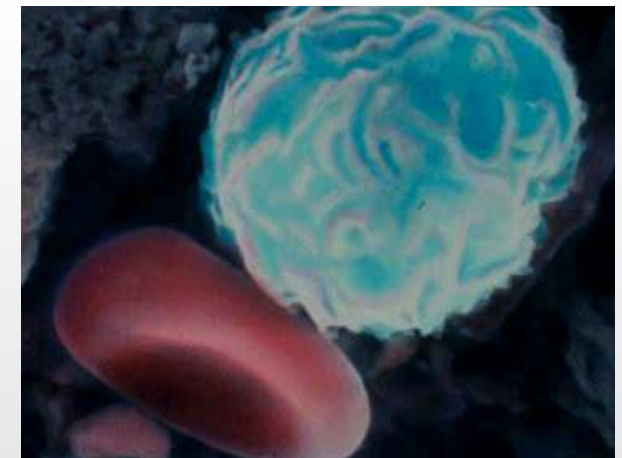
Introdução

Células T

- As **células T** são linfócitos que maturam no timo.
 - Os linfócitos são um tipo de leucócitos (glóbulos brancos do sangue).
- Na presença de patógenos, as células T identificam o invasor e segregam citocinas.



Timo



Glóbulos vermelhos e brancos

Células T

- As células T proliferam com citocinas (IL2).
- É necessário um *quorum* (limiar) na população de células T para ser desenvolvida uma resposta imunitária.
- A auto-imunidade surge quando as células T identificam (erradamente) como invasores os antígenos do próprio organismo.

[Thornton and Shevach, 1998, de Boer and Hogeweg, 1987, Hsieh et al., 2004, Sakaguchi, 2004]

Tregs

- As **células T reguladoras (Tregs)** são um subconjunto das células T.
- As Tregs protegem os tecidos ao limitar as respostas imunitárias.
- A desregulação das Tregs pode provocar auto-imunidade.

[Leon et al., 2000, Furtado et al., 2002, de la Rosa et al., 2004]

Modelos de resposta imunitária

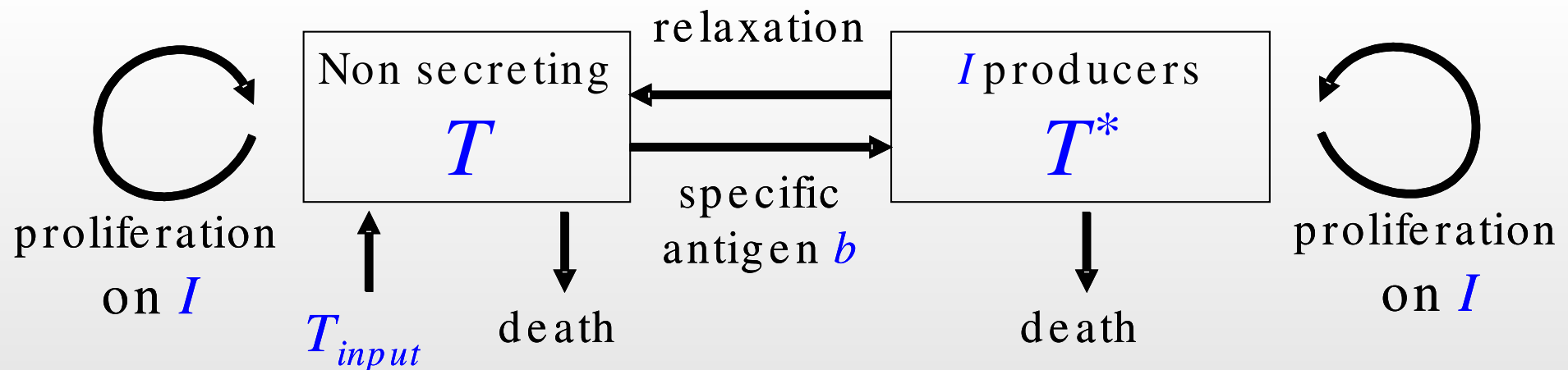
- A proliferação por secreção de citocinas é um mecanismo dependente de quorum.
- A bi-estabilidade é uma característica de modelos recentes com Tregs.

[de Boer and Hogeweg, 1987, Callard et al., 2003, Leon et al., 2000, Chan et al., 2004]

Modelo

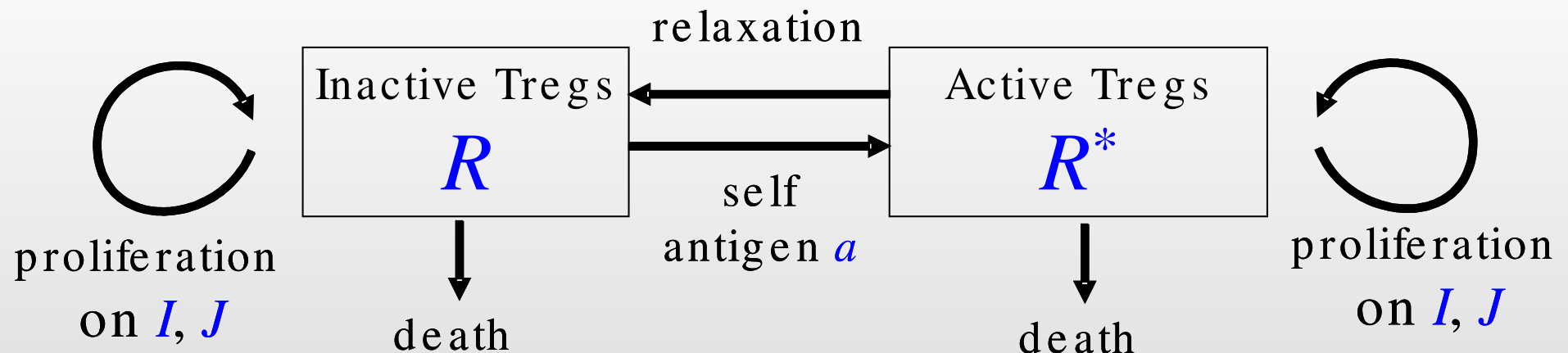
Modelo – Células T

- Consideramos 2 estados para as células T CD4⁺
 - T sem secreção
 - T^* com secreção da citocina proliferante I
- O antígeno específico b estimula as células T



Modelo – Células T reguladoras

- Consideramos 2 estados para as Tregs $CD4^+ CD25^+$
 - R inactivo
 - R^* activo: inibe a secreção de citocinas I pelas T^*
- O antigene a (do organismo) estimula as Tregs

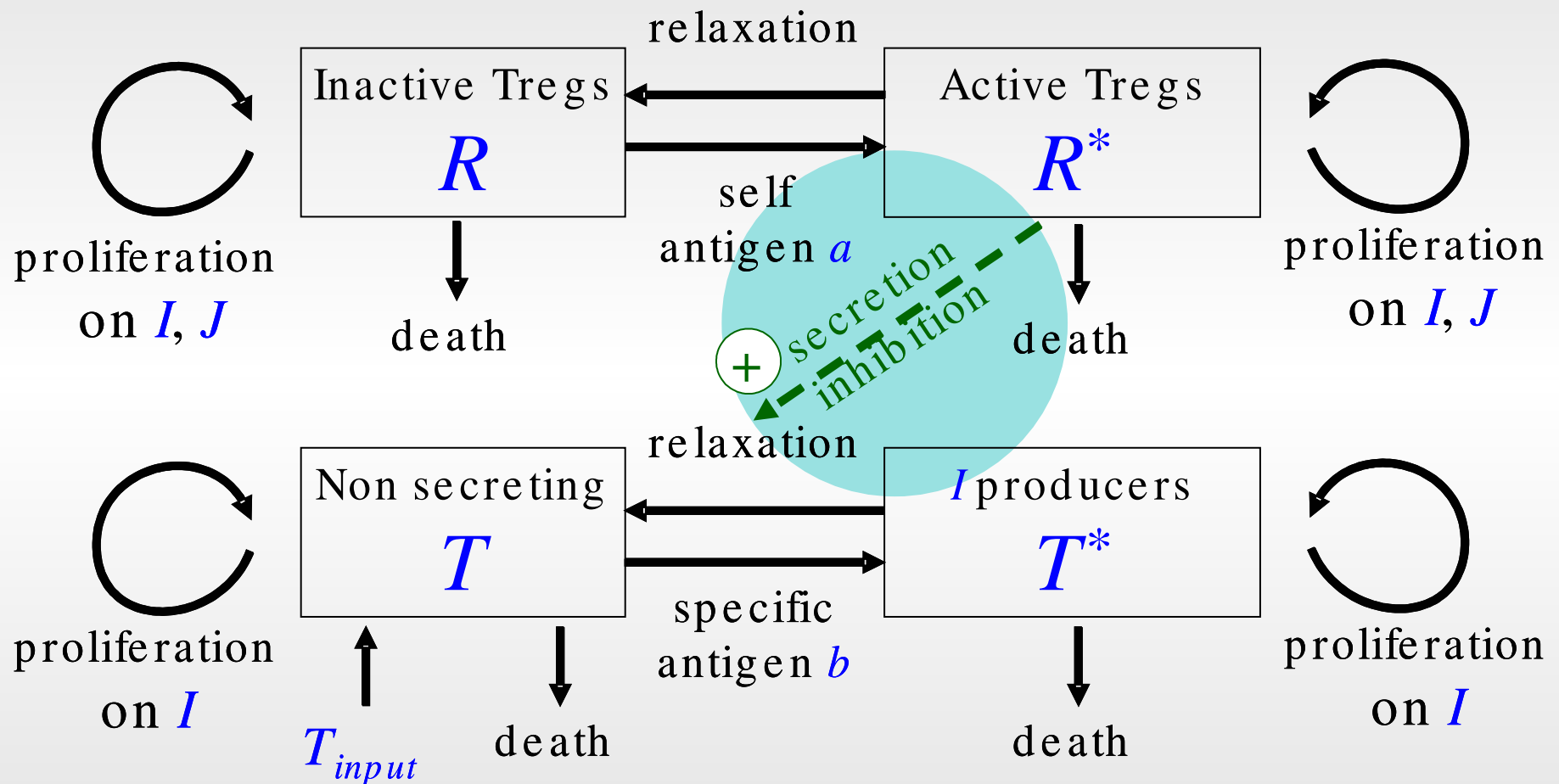


Modelo de resposta imunitária

Modelo de resposta imunitária com células T (T, T^*) e Tregs (R, R^*).

- As Tregs têm funções imuno-supressivas:
 - As Tregs inibem a secreção da citocina IL2 pelas células T

Modelo de resposta imunitária



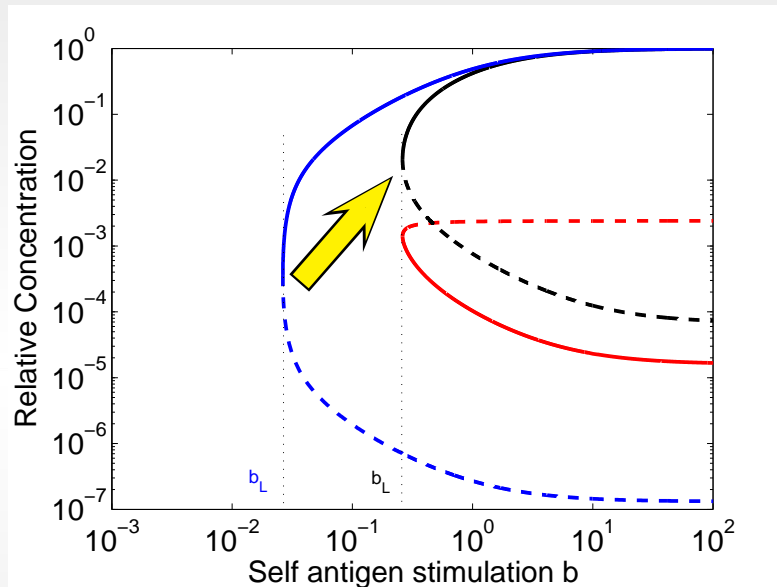
[Burroughs et al., 2006]

Modelo de resposta imunitária

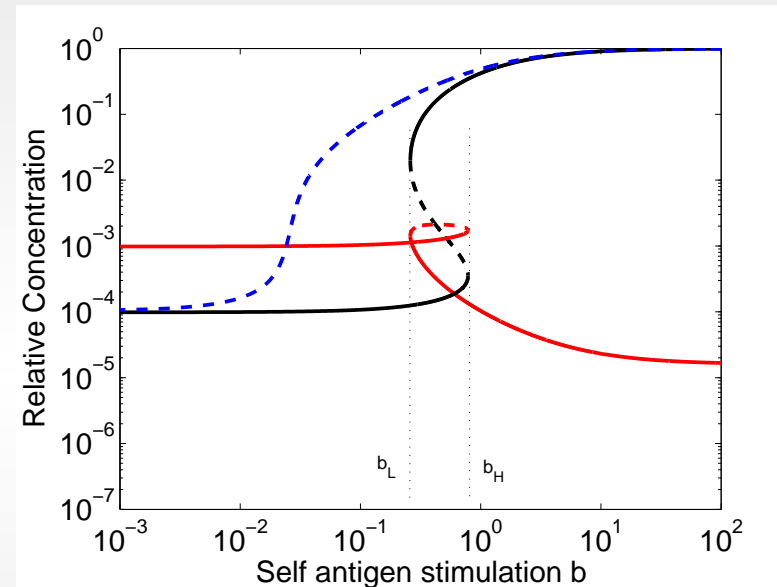
$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= (\epsilon\rho(I+J) - \beta(R + R^* + T + T^*) - \hat{d})R + \hat{k}(R^* - aR) \\ \frac{dR^*}{dt} &= (\epsilon\rho(I+J) - \beta(R + R^* + T + T^*) - \hat{d})R^* - \hat{k}(R^* - aR) \\ \frac{dJ}{dt} &= \hat{\sigma}(S - (\hat{\alpha}(R + R^*) + \hat{\delta})J) \\ \frac{dT}{dt} &= (\rho I - \beta(R + R^* + T + T^*) - d)T + k(T^* - bT + \gamma R^* T^*) + T_{input} \\ \frac{dT^*}{dt} &= (\rho I - \beta(R + R^* + T + T^*) - d)T^* - k(T^* - bT + \gamma R^* T^*) \\ \frac{dI}{dt} &= \sigma(T^* - (\alpha(R + R^* + T + T^*) + \delta)I)\end{aligned}$$

Diagrama de bifurcação

A presença das Tregs aumenta os limiares.



$$T_{input} = 0$$



$$T_{input} = 100 \text{ cells/ml/day}$$

Sem Tregs: $T + T^*$ azul.

Com Tregs: $R + R^*$ vermelho, $T + T^*$ preto.

[Burroughs et al., 2006]

Histerese

Teorema

O estímulo antigénico b das células T é dado por:

$$b(x, y) = \frac{\varphi(x, y)(kx(1 + \gamma Ay) + T_{input})}{k(1 - \epsilon)\rho x^3(\hat{\alpha}y + \hat{\delta}) - kx\varphi(x, y)}$$

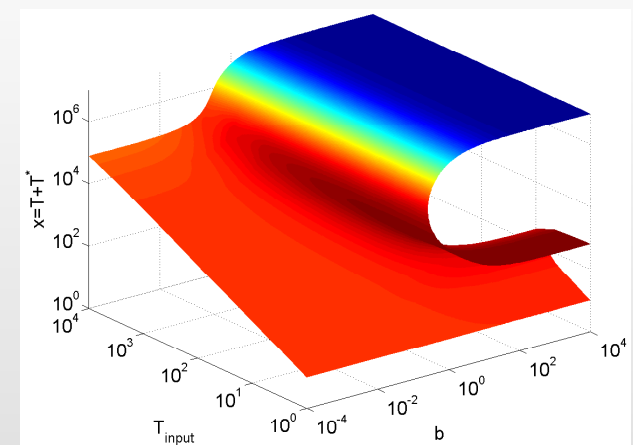
$x = T + T^*$ concentração de células T

$y = R + R^*$ concentração de Tregs

$$A = a/(1 + a),$$

$$\varphi(x, y) = (\epsilon\rho Sx - T_{input}(\hat{\alpha}y + \hat{\delta}))(\alpha(x + y) + \delta)$$

[Burroughs et al., 2008]



Assimetria

Assimetria

Consideramos uma assimetria na diferença entre a taxa de crescimento e de mortalidade entre as células T e T^* e entre as R e R^* .

- Esta assimetria foi introduzida na taxa de mortalidade das diferentes células:

- $d_T > d_{T^*}$

- $d_R > d_{R^*}$

Com esta assimetria o estímulo antigénico a das Tregs controla a população local das Tregs.

[Burroughs et al., 2009b]

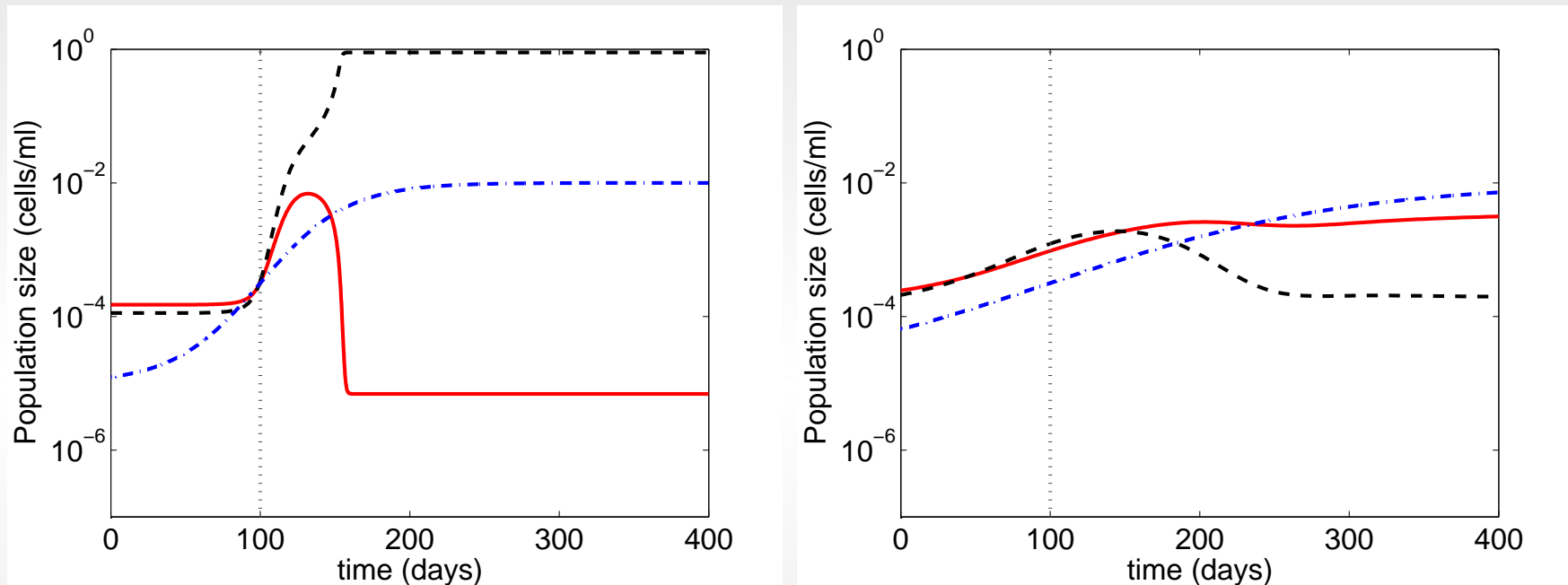
Relação entre os antígenos

Uma correlação positiva entre o estímulo antigénico b das células T e o estímulo antigénico a das Tregs pode:

- Conferir maior protecção contra auto-imunidade;
- Determinar a presença ou ausência de resposta imunitária, dependendo de db/dt .

Rápido e lento

O efeito de diferentes taxas de aumento de b .



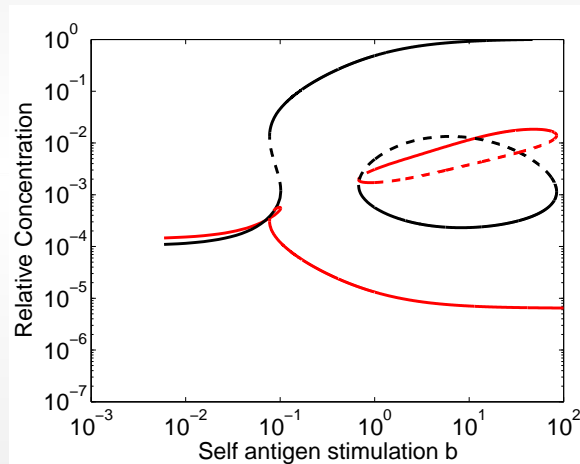
Tracejado preto: T cells; **linha vermelha**: Tregs. Esquerda: Aumentos rápidos de b provocaram uma resposta imunitária. Direita: Variação lenta de b permitiu que as Tregs mantivessem o controlo.

[Burroughs et al., 2009b]. Resultado análogo a [León et al., 2004], com um modelo diferente.

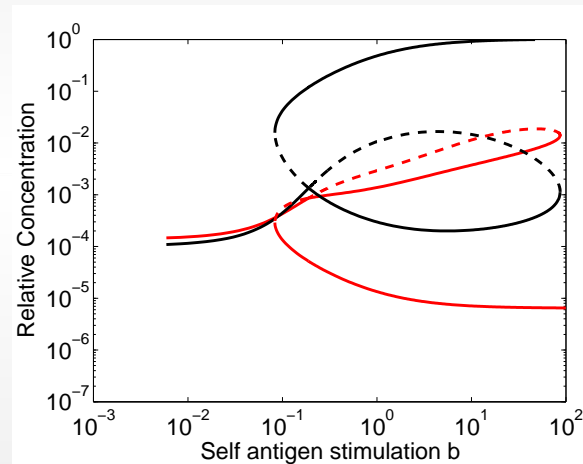
Bifurcação transcritical

Diferentes relações $a = 1/2.4 + mb$ entre os estímulos antigénicos.

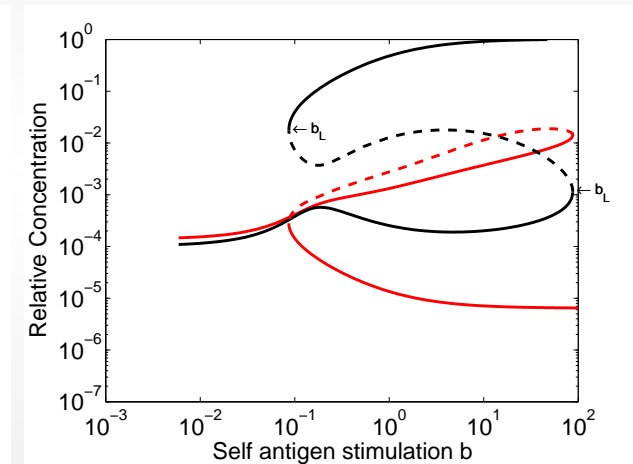
$m = 1$



$m \approx 1.64$



$m = 2$



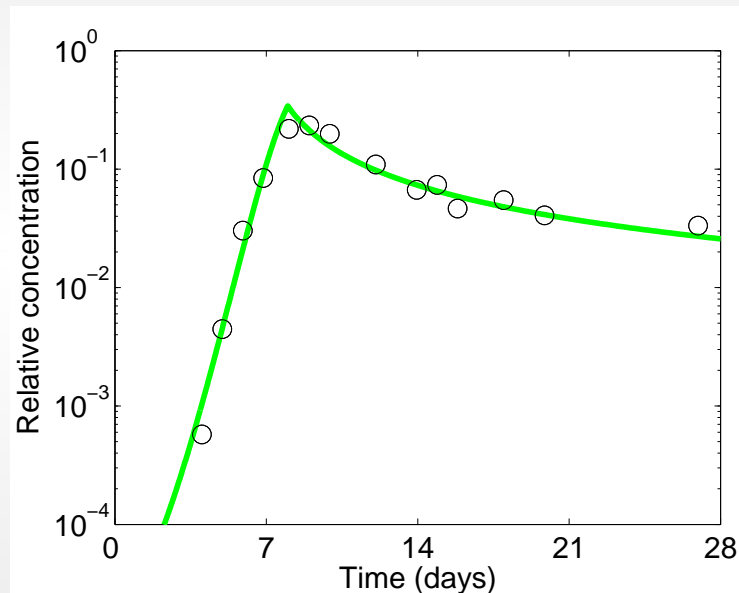
Uma bifurcação transcritical surge para $m \approx 1.64$.

Preto: T cells; **vermelho**: Tregs.

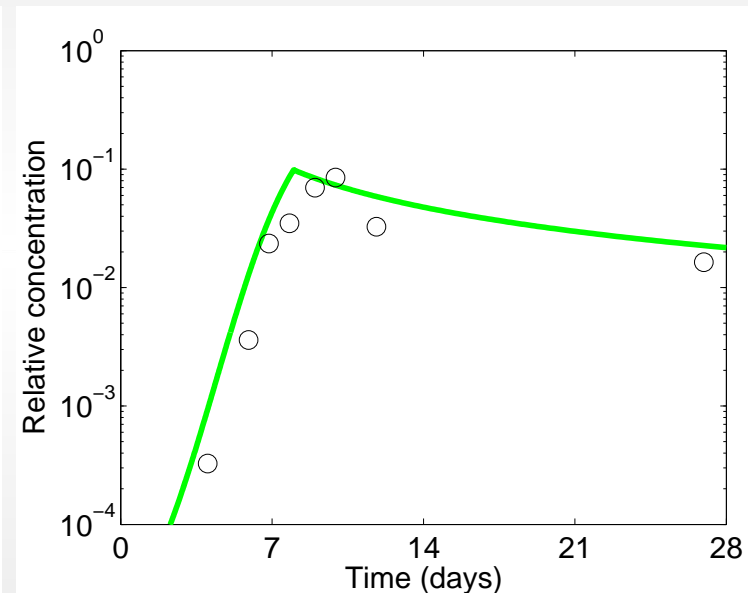
Dados laboratoriais

Concentração de células T em ratos infectados.

Epitope gp61



Epitope NP309



Círculos pretos: dados laboratoriais; **linha verde**: ajuste.

[de Boer et al., 2003], [Burroughs et al., 2009a]

Conclusões

Conclusões

- O modelo apresentado reproduz as propriedades básicas do comportamento das células T e da sua interacção com as Tregs.
- São necessários níveis elevados de imuno-supressão para reverter as células T para um estado controlado.
- Um aumento lento do estímulo antigénico das células T e das Tregs pode evitar a auto-imunidade.

Agradecimentos

FCT **MCTES**

POCTI **POSI** **prodepIII**   **UE**
FSE



U. PORTO

UT Austin – Portugal

WARWICK

References

- [Burroughs et al., 2009a] Burroughs, N., Ferreira, E., Oliveira, B., and Pinto, A. (2009a). Fit of an immune model with tregs to mice data. *In preparation*.
- [Burroughs et al., 2009b] Burroughs, N., Ferreira, E., Oliveira, B., and Pinto, A. (2009b). A transcritical bifurcation in an immune response model. *Accepted*.
- [Burroughs et al., 2008] Burroughs, N., Oliveira, B., Pinto, A., and Sequeira, H. (2008). Sensibility of the quorum growth thresholds controlling local immune responses. *Mathematical and Computer Modelling*, 47(7-8):714–725.
- [Burroughs et al., 2006] Burroughs, N. J., Oliveira, B. M. P. M., and Pinto, A. A. (2006). Regulatory T cell adjustment of quorum growth thresholds and the control of local immune responses. *J. Theor. Biol.*, 241:134–141.
- [Callard et al., 2003] Callard, R. E., Stark, J., and Yates, A. J. (2003). Fratricide: a mechanism for T memory-cell homeostasis. *Trends Immunol.*, 24:370–375.
- [Chan et al., 2004] Chan, C., Lechler, R. I., and George, A. J. T. (2004). Tolerance mechanisms and recent progress. *Transplantation Proceedings*, 36:561S–569S.
- [de Boer and Hogeweg, 1987] de Boer, R. J. and Hogeweg, P. (1987). Immunological discrimination between self and non-self by precursor depletion and memory accumulation. *J. Theor. Biol.*, 124:343.
- [de Boer et al., 2003] de Boer, R. J., Homann, D., and Perelson, A. S. (2003). Different Dynamics of CD4+ and CD8+ T Cell Responses During and After Acute Lymphocytic Choriomeningitis Virus Infection. *J. Immunol.*, 171:3928–3935.
- [de la Rosa et al., 2004] de la Rosa, M., Rutz, S., Dorninger, H., and Scheffold, A. (2004). Interleukin-2 is essential for CD4+ CD25+ regulatory T cells function. *Eur. J. Immunol.*, 34(9):2480–2488.
- [Furtado et al., 2002] Furtado, G. C., Curotto de Lafaille, M. A., Kutchukhidze, N., and Lafaille, J. J. (2002). Interleukin 2 signaling is required for CD4+ regulatory T cell function. *The Journal of Experimental Medicine*, 196(6):851–857.
- [Hsieh et al., 2004] Hsieh, C.-S., Liang, Y., Tyznik, A. J., Self, S. G., Liggitt, D., and Rudensky, A. Y. (2004). Recognition of the peripheral self by naturally arising CD25+ CD4+ T cell receptors. *Immunity*, 21:267–277.
- [León et al., 2004] León, K., Faro, J., Lage, A., and Carneiro, J. (2004). Inverse correlation between the incidences of autoimmune disease and infection predicted by a model of T cell mediated tolerance. *Journal of Autoimmunity*, 22:31–42.
- [Leon et al., 2000] Leon, K., Perez, R., Lage, A., and Carneiro, J. (2000). Modelling T-cell-mediated suppression dependent on interactions in multicellular conjugates. *J. Theor. Biol.*, 207:231–254.
- [Sakaguchi, 2004] Sakaguchi, S. (2004). Naturally arising CD4+ regulatory T cells for immunological self-tolerance and negative control of immune responses. *Annu. Rev. Immunol.*, 22:531–562.
- [Thornton and Shevach, 1998] Thornton, A. M. and Shevach, E. M. (1998). CD4+ CD25+ immunoregulatory T cells suppress polyclonal T cell activation *in vitro* by inhibiting interleukin 2 production. *The Journal of Experimental Medicine*, 188(2):287–296.

"Glóbulos vermelhos e brancos" em: <http://www.sciencemuseum.org.uk/on-line/genes/images/1-3-5-1-4-2-1-2-4-1-0.jpg>, 2006/Dec/20

"Timo" em: <http://www.cancerhelp.org.uk/help/default.asp?page=117>, 2007/Jan/08