

Bruno Gouvêa de Barros

Implementação Computacional de um
Modelo da rede Imunológica Baseado em
Sistemas de EDOs

Juiz de Fora
2010

Bruno Gouvêa de Barros

Implementação Computacional de um Modelo da rede Imunológica Baseado em Sistemas de EDOs

MONOGRAFIA SUBMETIDADA AO
CORPO DOCENTE DO INSTITUTO
DE CIÊNCIAS EXATAS DA UNIVERSI-
DADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMO PARTE INTEGRANTE DOS RE-
QUISITOS NECESSÁRIOS PARA OB-
TENÇÃO DO GRAU DE BACHAREL
EM CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO.

Orientador: Marcelo Lobosco

Juíz de Fora
2010

Aluno, Bruno Gouvêa de Barros.

Implementação Computacional de um Modelo da rede
Imunológica Baseado em Sistemas de EDOs

50 páginas

Monografia (Bacharelado) - Instituto de Ciências Exatas
da Universidade Federal de Juíz de Fora. Departamento de
Ciência da Computação.

1. Sistema Imunológico
2. Linfócitos
3. Modelo

I. Universidade Federal de Juíz de Fora. Instituto de Ciências
Exatas. Departamento de Ciência da Computação.

Comissão Julgadora:

Prof. Dr. em Matemática
Rodrigo Weber dos Santos

Prof. Dr. em Engenharia Civil
Carlos Cristiano Hasenclever Borges

Prof. Dr. em Engenharia de Siste-
mas e Computação
Marcelo Lobosco

Resumo

Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse na modelagem matemática e computacional do sistema imunológico humano (SIH). Em particular, o uso de modelos computacionais é fundamental para compreender a dinâmica do SIH. A disponibilidade de modelos computacionais para fazer experiências e testar novas hipóteses é útil para acelerar a nossa compreensão do SIH, e importante como fase preliminar para o desenvolvimento de novos medicamentos contra muitas doenças, uma vez que experimentos *in vitro* e *in vivo* são caros e demorados. Neste cenário, o nosso trabalho tem como objetivo desenvolver, implementar e validar um modelo matemático e computacional do SIH. Em particular, estamos interessados em simular a rede imunológica, especialmente o comportamento dos linfócitos B e T em vários cenários diferentes. Para atingir este objetivo foi desenvolvido um modelo computacional baseado em um conjunto de equações diferenciais ordinárias que descreve o comportamento da rede imunológica. Este trabalho apresenta o conjunto de equações e alguns resultados preliminares obtidos pela implementação deste modelo.

Palavras-chave: Sistema Imunológico, Linfócitos, Modelo

Lista de Figuras

1.1	Agentes patógenos externos.	2
2.1	Imunidade inata e adaptativa(adaptado de Abbas et al. (2007a). Os mecanismos da imunidade inata tem por objetivo prover a defesa inicial contra infecções. Respostas imunes adaptáveis desenvolvem-se mais tarde, e consistem da ativação de linfócitos. A cinética da resposta imune inata e adaptativa são aproximações e podem variar em diferentes infecções.	6
2.2	Os órgãos do sistema imune são posicionadas por todo o corpo.(Extraído de of Health (2003)	10
2.3	Imunidade humoral e Imunidade celular.	13
2.4	Estrutura básica de um anticorpo(adaptado de Purves et al. (2004)). As quatro cadeias polipeptídicas (duas leves e duas pesados) de uma molécula de imunoglobulina.	14
2.5	Cada anticorpo se liga a um único epítipo(adaptado de Purves et al. (2004)). Cada antígeno possui muitos epítopos que podem ser reconhecidos por anticorpos específicos. Cada anticorpo reconhece e se liga a um epítipo particular para iniciar a defesa contra o antígeno.	15
2.6	Ligação do complexo MHC/antígeno com receptor da célula T(adaptado de Purves et al. (2004)).	17
3.1	Processo de Modelagem.	22

4.1	A cooperação entre células B e T na rede imunológica. A indução de células B ocorre por envolvimento com epítomos do antígeno nativo (J), e por moléculas solúveis de Ig produzidas por outras células B (K). A ativação requer a cooperação com células T ativadas (L). Células B ativadas produzem moléculas de Ig, dividem-se e/ou voltam ao seu estado de repouso. Células T inativas são ativadas por peptídeos antigênicos(M). A ativação pode ser inibida por moléculas Ig produzidas por células B (N), células T ativadas podem ativar células B induzidas, se dividir e/ou retornar ao seu estado de repouso.	32
5.1	Primeiro cenário: duas células T, representadas na figura pelas curvas T1 e T2. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.	42
5.2	Primeiro cenário: duas células B, representadas na figura pelas curvas B1 e B2. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.	43
5.3	Primeiro cenário: duas moléculas Ig, representadas na figura pelas curvas Ig1 e Ig2. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.	44
5.4	Segundo cenário: quatro células T, representadas na figura pelas curvas T1, T2, T3 e T4. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.	45
5.5	Segundo cenário: quatro células B, representadas na figura pelas curvas B1, B2, B3 e B4. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.	46
5.6	Segundo cenário: quatro moléculas Ig, representadas na figura pelas curvas Ig1, Ig2, Ig3 e Ig4. o eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.	47

Lista de Tabelas

2.1 Principais características e componentes da resposta imune inata e adaptativa.	11
--	----

Lista de Códigos

4.1	Método que calcula passo de tempo para as células T.	35
4.2	Método que calcula passo de tempo para as células B.	35
4.3	Método que calcula passo de tempo para as moléculas Ig.	36
4.4	Método de Euler implementado no nosso simulador.	37
4.5	Método que calcula função η_l implementado no nosso simulador.	38
4.6	Método que calcula função σ_i implementado no nosso simulador.	39
4.7	Método que calcula função β_i implementado no nosso simulador.	39
4.8	Método que calcula função τ_i implementado no nosso simulador.	40

Nomenclatura

APC Antigen Presenting Cell

APCs Antigen Presenting Cells

CD25 Cluster of Differentiation 25

CD4 Cluster of Differentiation 4

CD8 Cluster of Differentiation 8

CTL Cytotoxic T cell

CTLs Cytotoxic T cells

EDO Equação Diferencial Ordinária

EDOs Equações Diferenciais Ordinárias

EDP Equação Diferencial Parcial

EDPs Equações Diferenciais Parciais

FDC Follicular Dendritic Cell

FDCs Follicular Dendritic Cells

IFN Interferon

Ig	Immunoglobulin
IgA	Immunoglobulin A
IgD	Immunoglobulin D
IgE	Immunoglobulin E
IgG	Immunoglobulin G
IgM	Immunoglobulin M
IL	Interleukin
MHC	Major Histocompatibility Complex
NK	Natural Killer
SIC	Sistema Inmunológico Central
SIH	Sistema Inmunológico Humano
SIP	Sistema Inmunológico Periférico
TCR	T Cell Receptor
TNF	Tumor Necrosis Factor

Sumário

1	Introdução	1
2	Visão Geral do Sistema Imunológico Humano	5
2.1	Sistema Imunológico Natural	5
2.2	Sistema Imunológico Adaptativo	7
2.3	Anticorpos e antígenos	14
2.4	Ativação da célula B e produção de anticorpos	16
2.5	Ativação dos linfócitos T	16
2.6	Tolerância imunológica	17
2.7	Citocinas	19
3	Introdução à Modelos Matemáticos	20
3.1	Introdução	20
3.2	Equações Diferenciais Ordinárias	22
3.3	Métodos Numéricos	25
3.3.1	Método de Euler	25
3.3.2	Método de Runge-Kutta de ordem 2 ou do ponto médio	25
3.4	Modelando o Sistema Imunológico	26
3.4.1	Modelagem Baseada em Equações Diferenciais Ordinárias	27
3.4.2	Modelagem Baseada em Autômato Celular	27

3.4.3	Modelagem Baseada em Agentes	28
4	O Modelo Implementado	30
4.1	Introdução	30
4.2	As Equações do Modelo	33
4.2.1	As Variáveis	33
4.2.2	As Equações Básicas	34
4.3	O Modelo Geral Proposto	38
5	Avaliação Experimental	41
6	Conclusão e Trabalhos Futuros	48
	Referências Bibliográficas	49

Capítulo 1

Introdução

A área de sistemas imunológicos tem tido recentemente um crescente interesse em computação. Biologia e Informática se fundem, produzindo duas disciplinas centrais. Primeiro, biologia computacional, que visa reproduzir em uma máquina fenômenos biológicos. Em segundo lugar, sistemas imunológicos artificiais, que visa descobrir estratégias de resolução de problemas utilizando o sistema imunológico, como fonte de inspiração. Neste trabalho estamos interessados na biologia computacional, mais especificamente em reproduzir alguns fenômenos relacionados a resposta imune adaptativa.

O Sistema Imunológico Humano(SIH) é composto por uma rede complexa de células, tecidos e órgãos especializados em defender o organismo. Quando uma substância estranha (antígeno) é introduzida no nosso corpo, nosso sistema imunológico age para eliminar essa substância. O SIH desempenha um papel crucial na defesa do organismo contra doenças. Para atingir este objetivo, ele identifica e mata uma ampla gama de patógenos externos, dentre eles vírus(Figura 1.1), além de células do próprio corpo que estão se comportando de forma anormal.

Se essas células não foram eliminadas, podem dar origem a tumores. O sistema imunológico é ainda responsável pelo processo de eliminação de células mortas, e renovação de algumas das estruturas do organismo. Por ter um papel tão importante,



Figura 1.1: Agentes patogênicos externos.

a sua compreensão e entendimento são essenciais. No entanto, sua complexidade e a intensa interação entre os seus vários componentes, em vários níveis, tornam esta tarefa extremamente complexa. A resposta imunológica é um processo que envolve a resposta coletiva e coordenada de cerca de 10^{12} células, o que é comparável ao número de sinapses no cérebro humano.

Alguns de seus aspectos, no entanto, podem ser melhor compreendidos com o auxílio de modelos computacionais. A modelagem computacional é a área que trata da simulação de soluções para problemas científicos, analisando os fenômenos, desenvolvendo modelos matemáticos para sua descrição, e elaborando códigos computacionais para obtenção daquelas soluções. A modelagem e simulação ajudam o entendimento de processos complexos, em particular, processos com influências fortemente acopladas e interações dependentes do tempo como ocorrem no SIH. Além disso, simulações *in silico* precisam de investimentos muito menores em tecnologia, recursos e tempo, comparadas com experimentos *in vivo*, permitindo aos pesquisadores testar um grande número de hipóteses em um curto período de tempo. Em um esforço para se ajustar

detalhadas observações experimentais em um modelo do sistema imunológico, as simulações de computador estão apenas começando a desempenhar um papel importante. A maioria dos modelos atuais do sistema imunológico são baseados em equações diferenciais ordinárias (EDOs). Esses modelos têm sido utilizados para compreender sistemas dinâmicos por mais de 300 anos. Esta experiência levou a muitos métodos formais de análise, bem como uma compreensão intuitiva de como muitas classes de sistemas dinâmicos se comportam.

No futuro, podemos imaginar um programa de computador que pode simular todo o SIH. Este programa de computador vai permitir aos cientistas desenvolver e testar novos remédios para tratar:

- a) Um órgão;
- b) A rejeição de transplantes de tecidos;
- c) Doenças auto-imunes.
- d) Dentre outros.

Além disso pode permitir o desenvolvimento vacinas contra vários patógenos *in silico*, sem a necessidade de experimentos animais.

O desenvolvimento desse programa de computador, para simular o SIH não é tarefa trivial, envolvendo a discretização e representação de vários de seus componentes, bem como a interação entre eles, em vários níveis, tornando o modelo extremamente complexo e computacionalmente caro. Neste contexto, o nosso trabalho tem como objetivo implementar e validar um modelo matemático e computacional do SIH. Em particular, estamos interessados em simular a interação entre células B,T e anticorpos em vários cenários diferentes com base na teoria da Rede Imunológica proposta Jerne [Jerne \(1974\)](#).

Apesar de um trabalho anterior [Carneiro et al. \(1996\)](#) ter proposto um modelo matemático para descrever essa interação, sua implementação computacional foi simplificada em muitas partes do modelo:

- a) A força de interação entre as células, a produção do timo, entre outros, são

tratados como constantes ou valores nulos.

b) As simulações são feitas em cenários específicos com um número reduzido de clones de células (1 ou 2 de cada) [Carneiro et al. \(1996\)](#).

Neste contexto, propomos uma aplicação computacional mais geral e completa do mesmo conjunto de equações matemáticas.

Este trabalho está organizado da seguinte forma. O Capítulo 1 apresenta conceitos gerais sobre funcionamento do sistema imunológico humano, em particular o sistema imune adaptativo. O Capítulo 2 fornece uma visão geral sobre modelagem matemática, equações diferenciais ordinárias, métodos numéricos e a modelagem do sistema imunológico. O Capítulo 3 descreve o modelo matemático utilizado neste trabalho. Em seguida, no Capítulo 4, apresentamos nossa contribuição e posteriormente no Capítulo 5 apresentamos os resultados obtidos. E finalmente, encerramos com a Conclusão e Trabalhos Futuros.

Capítulo 2

Visão Geral do Sistema

Imunológico Humano

Este capítulo foi escrito com base em [Abbas et al. \(2007a\)](#).

O sistema imunológico, também conhecido como sistema imunitário, compreende todos os mecanismos pelos quais um organismo se defende de invasores externos, como bactérias, vírus, protozoários, fungos. Existem dois tipos de mecanismos de defesa: os inatos ou não específicos, como a proteção da pele, a acidez gástrica, as células fagocitárias ou a secreção de lágrimas; e o sistema imunitário adaptativo, que compreende a ação seletiva dos linfócitos e a produção de anticorpos específicos.

2.1 Sistema Imunológico Natural

O sistema imunológico natural ou sistema imunológico inato proporciona a primeira linha de defesa do hospedeiro contra microrganismos e atua imediatamente ou em poucas horas após a aparição de um antígeno no corpo. Os mecanismos da imunidade natural existem antes da exposição aos microrganismos e incluem as barreiras epiteliais, os leucócitos (neutrófilos, macrófagos e células NK), as proteínas efetoras circulantes (com-

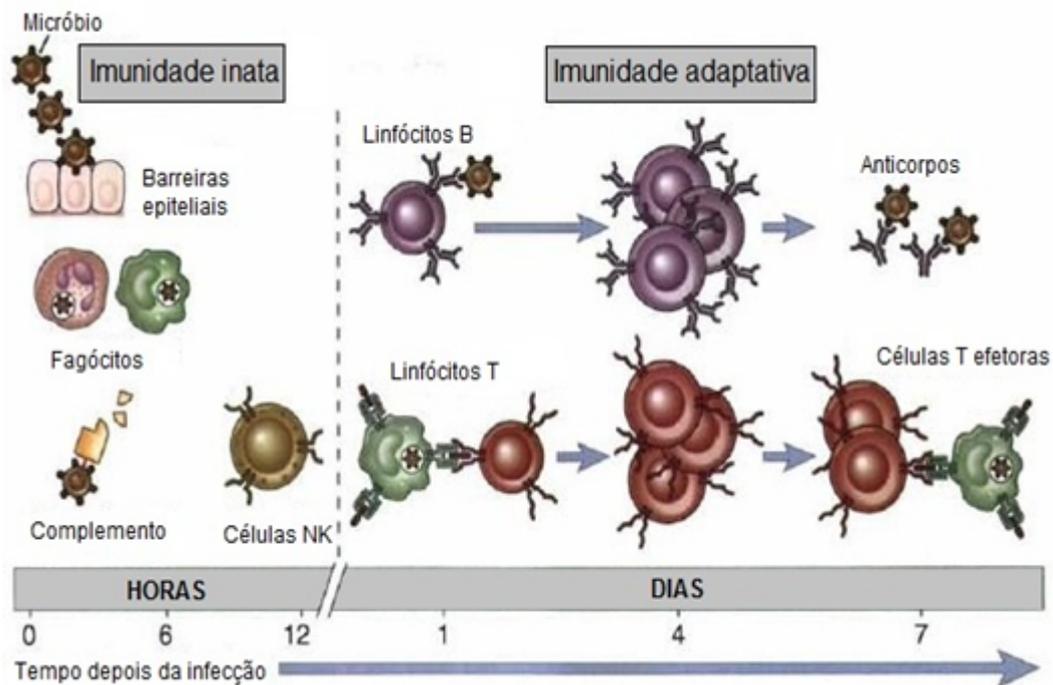


Figura 2.1: Imunidade inata e adaptativa (adaptado de Abbas et al. (2007a)). Os mecanismos da imunidade inata tem por objetivo prover a defesa inicial contra infecções. Respostas imunes adaptáveis desenvolvem-se mais tarde, e consistem da ativação de linfócitos. A cinética da resposta imune inata e adaptativa são aproximações e podem variar em diferentes infecções.

plemento, colectinas, pentraxinas) e as citocinas (por exemplo, TNF, IL-1, quimiocinas, IL-2, IFNs tipo I e IFN-gama).

Os neutrófilos e macrófagos são fagócitos que destroem microrganismos que conseguiram transpassar as barreiras físicas do organismo. Os macrófagos também produzem citocinas que estimulam a inflamação e promovem a remodelagem tecidual em locais de infecção, os fagócitos reconhecem e respondem a produtos microbianos.

As células NK são linfócitos que se defendem contra microrganismos intra-celulares eliminando as células infectadas e fornecendo uma fonte de citocina ativadora de macrófagos, o IFN-gama. O reconhecimento de células infectadas pela célula NK é regulado

por uma combinação de receptores de ativação e inibição. Os receptores de inibição reconhecem moléculas MHC, razão pela qual as células NK não eliminam células normais do hospedeiro, mas destroem células nas quais a expressão MHC está reduzida, tais como células infectadas por vírus. O sistema do complemento é ativado por microrganismos, e os produtos da ativação do complemento promovem a fagocitose e a destruição dos microrganismos e estimulam a inflamação.

Diferentes citocinas da imunidade natural recrutam e ativam leucócitos, acentuam as atividades microbianas dos fagócitos e estimulam as respostas das células NK e das células T. Em infecções graves, o excesso de produção de citocina sistêmica é prejudicial e pode até mesmo causar a morte do hospedeiro.

As moléculas produzidas durante as respostas imunológicas naturais estimulam a imunidade adquirida e influenciam a natureza das respostas imunológicas adquiridas. Os macrófagos produzem co-estimuladores, que acentuam a ativação da célula T. Os fragmentos de complemento gerados pela via alternativa fornecem o segundo sinal para a ativação da célula B e a produção de anticorpos.

A organização anatômica das células e dos tecidos do sistema imunológico tem importância crítica para a geração das respostas imunológicas. Essa organização permite que um pequeno número de linfócitos específicos para um antígeno localize e responda efetivamente àquele antígeno independentemente do local em que é introduzido no corpo.

2.2 Sistema Imunológico Adaptativo

O sistema imunológico adaptativo corresponde a resposta específica ao antígeno. Muitos processos complexos são necessários para ativar e regular as células do sistema adaptativo. Primeiro, o antígeno deve ser reconhecido e, então ele pode ser processado ou fagocitado, entre outros processos de neutralização. Depois que um antígeno foi

reconhecido, o sistema imune adaptativo cria um exército de células imunes projetadas especificamente para atacar aquele antígeno. A imunidade adaptativa também inclui um mecanismo de memória que faz com que as futuras respostas contra um antígeno específico sejam mais eficientes. As células do sistema imune adaptativo são um tipo muito especializado de leucócitos, chamada linfócito. Células B e células T são os principais tipos de linfócitos.

Os linfócitos são as únicas células capazes de reconhecer antígenos específicos e são, conseqüentemente, as principais células da imunidade adquirida; as duas principais sub-populações de linfócitos são as células B e as células T, que possuem receptores de antígenos e funções diferentes. Células apresentadoras de antígenos especializadas capturam os antígenos microbianos e os expõem para serem reconhecidos pelos linfócitos. A resposta imunológica adquirida é iniciada pelo reconhecimento de antígenos estranhos por linfócitos específicos. Os linfócitos proliferam e se diferenciam em células efetoras, cuja função é eliminar o antígeno, e células de memória, que apresentam uma resposta acentuada nas exposições posteriores ao antígeno. A ativação dos linfócitos requer um sinal dos antígenos e um sinal adicional, que pode ser fornecido tanto pelos microrganismos quanto pelas respostas imunológicas naturais a eles.

Os linfócitos B e T expressam receptores de antígenos altamente diversos e específicos e são células responsáveis pela especificidade e memória da resposta imunológica adquirida. Eles derivam de um precursor comum na medula óssea. O desenvolvimento das células B continua na medula óssea, enquanto os precursores das células T migram para o timo, onde se desenvolvem. Após completar seu desenvolvimento, as células B e T deixam a medula óssea e o timo, entram na circulação sanguínea e vão semear os órgãos linfoides periféricos. As células B e T naíves são linfócitos maduros que ainda não foram estimulados pelos antígenos; quando elas encontram os antígenos, elas se diferenciam em linfócitos efetores que atuam nas respostas imunológicas protetoras. Os linfócitos B efetores são células plasmáticas secretoras de anticorpos, as células T efeto-

ras incluem as células T auxiliares CD4+ que secretam citocinas e células T citotóxicas CD8+. Uma parte da prole dos linfócitos B e T ativados por antígenos se diferencia em células de memória que sobrevivem por longo tempo em repouso, essas células de memória são responsáveis pelas respostas rápidas e mais poderosas a exposições posteriores ao antígeno. Os linfócitos T auxiliares CD4+ ajudam os macrófagos a eliminar micróbios ingeridos e ajudam as células B a produzir anticorpos. Os CTLs CD8+ destroem as células que contêm patógenos intra-celulares, assim eliminando os reservatórios de infecção. Os anticorpos, produtos dos linfócitos B, neutralizam a infecciosidade dos micróbios e promovem a eliminação de micróbios pelos fagócitos e pela ativação do sistema complemento. Células apresentadoras de antígenos (APCs) apresentam antígenos para serem reconhecidos pelos linfócitos e para ativá-los, as APCs incluem as células dendríticas, os fagócitos mono-nucleares e as células dendríticas foliculares.

Os órgãos do sistema imunológico (Figura 2.2) podem ser divididos em órgãos geradores (medula óssea e timo), onde os linfócitos se desenvolvem, e em órgãos periféricos (linfonodos e baço), onde os linfócitos naíves são ativados pelos antígenos. A medula óssea contém as células-tronco para todas as células sanguíneas, incluindo os linfócitos, sendo o local de desenvolvimento de todas essas células, exceto as células T, que se desenvolvem no timo. Os linfonodos são os locais onde as células B e T respondem aos antígenos que são coletados pela linfa dos tecidos periféricos. O baço é o órgão no qual os linfócitos respondem a antígenos presentes no sangue.

A tabela 2.1 resume as principais características da resposta imune inata e adaptativa.

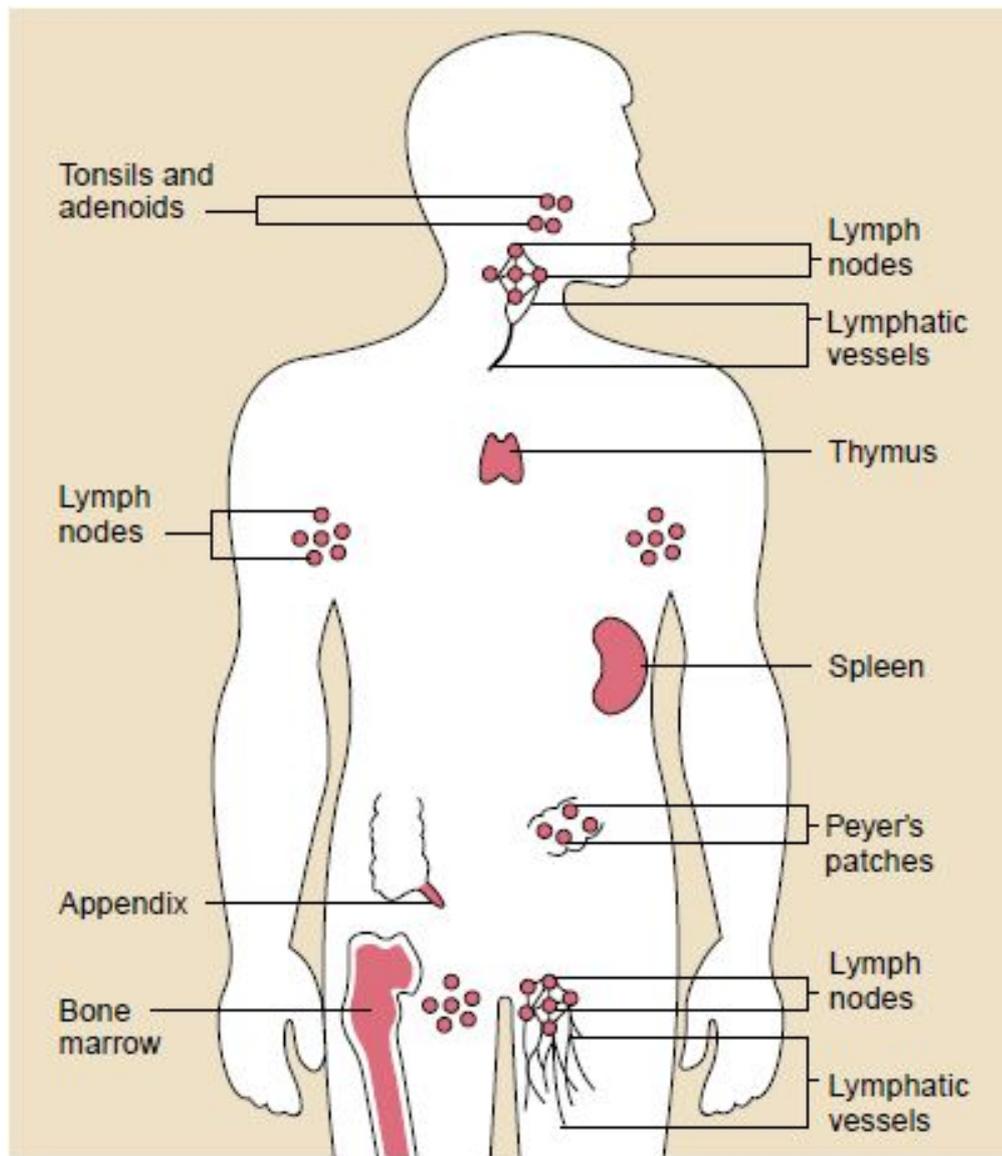


Figura 2.2: Os órgãos do sistema imune são posicionadas por todo o corpo.(Extraído de [of Health \(2003\)](#))

Tabela 2.1: Principais características e componentes da resposta imune inata e adaptativa.

	Inato	Adaptativo
Características		
Especificidade	Para estruturas compartilhadas por grupos de micróbios relacionados	Para os antígenos dos micróbios e para antígenos não microbiais
Diversidade	Limitada	Muito grande; receptores são produzidos pela recombinação somática dos segmentos de genes
Memória	Nenhuma	Sim
Componentes		
Barreiras celulares e químicas	Pele, mucosa; agentes antimicrobianos	Linfócitos no epitélio; anticorpos secretados nas superfícies epiteliais
Proteínas do sangue	Complemento, outras.	Anticorpos
Células	Fagócitos (macrófagos, neutrófilos), células exterminadoras naturais (células NK)	Linfócitos

A imunidade protetora contra microrganismos é mediada pelas reações iniciais da imunidade natural e pelas respostas posteriores da imunidade adquirida. A imunidade natural é estimulada por estruturas comuns a grupos de microrganismos. A imunidade adquirida é específica para diferentes antígenos microbianos e não-microbianos, sendo acentuada por repetidas exposições ao antígeno (memória imunológica).

A imunidade humoral é mediada pelos linfócitos B e pelos produtos que eles secretam (Figura 2.3), os anticorpos, que atuam na defesa contra os microrganismos extracelulares. Já a imunidade celular é mediada por linfócitos T e seus produtos, tais como as citocinas, sendo importante para a defesa contra microrganismos intra-celulares.

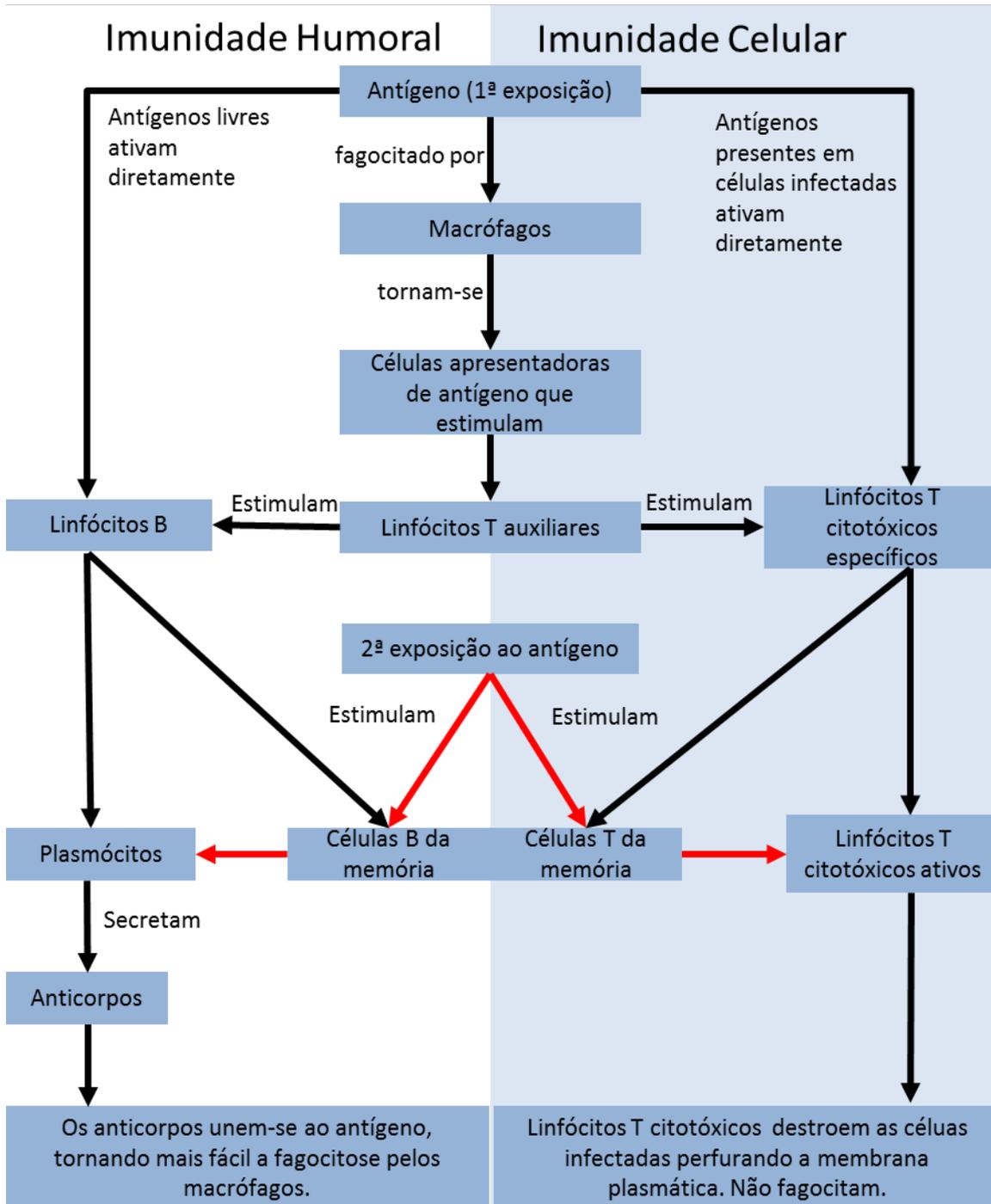


Figura 2.3: Imunidade humoral e Imunidade celular.

2.3 Anticorpos e antígenos

Os anticorpos, ou imunoglobulinas, são produzidos pelos linfócitos B, ligadas à membrana ou secretadas. Os anticorpos ligados à membrana funcionam como receptores que são os intermediários na ativação das células B pelos antígenos, os anticorpos secretados agem como mediadores da imunidade humoral específica, desempenhando vários mecanismos efetores que servem para eliminar os antígenos ligados.

As regiões de ligação de antígenos das moléculas de anticorpo variam muito e uma pessoa pode produzir até 10^9 tipos diferentes de anticorpos, cada um com uma especificidade antigênica distinta. Todos os anticorpos têm uma estrutura central simétrica comum composta de duas cadeias pesadas idênticas unidas por ligações co-valentes e duas cadeias leves idênticas, cada uma ligada a uma cadeia pesada. Cada cadeia possui pelo menos dois domínios Ig dobrados, independentes, com cerca de 110 aminoácidos contendo sequências conservadas e pontes dissulfeto entre as cadeias, como mostra a Figura 2.4.

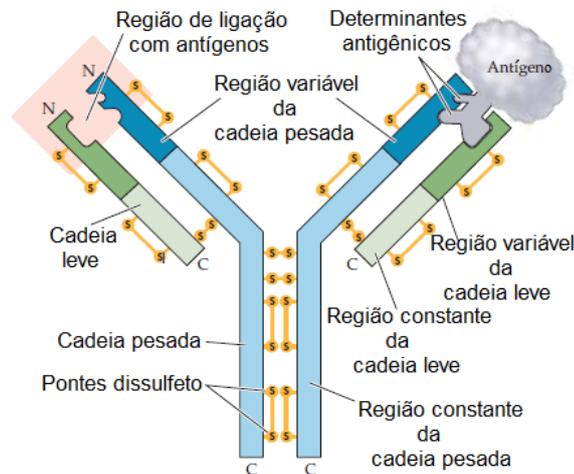


Figura 2.4: Estrutura básica de um anticorpo(adaptado de Purves et al. (2004)). As quatro cadeias polipeptídicas (duas leves e duas pesados) de uma molécula de imunoglobulina.

Os anticorpos são classificados em diferentes isótipos e sub-tipos com base nas di-

ferenças das regiões constantes das cadeias pesadas, que consistem em três ou quatro domínios constantes da Ig, e essas classes e sub-classes possuem propriedades funcionais diferentes. As classes de anticorpos são denominadas IgG, IgA, IgM, IgE, IgD.

Os antígenos são substâncias ligadas especificamente pelos anticorpos ou pelos receptores de antígenos das células T. Os antígenos que se ligam a anticorpos pertencem a uma grande variedade de moléculas biológicas, incluindo açúcares, lipídeos, carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos. Isso contrasta com os receptores de antígenos das células T, que só reconhecem antígenos de peptídeos. Antígenos macro-moleculares contêm múltiplos epítomos, ou determinantes, e cada qual pode ser reconhecido por um anticorpo.

Os anticorpos podem se ligar a dois ou, no caso da IgM, até a 10 epítomos idênticos simultaneamente, levando a uma maior avidéz da interação antígeno-anticorpo. A ligação do anticorpo ao antígeno pode ser altamente específica, distinguindo pequenas diferenças na estrutura química, mas podem ocorrer reações cruzadas nas quais pelo menos dois antígenos podem se ligados ao mesmo anticorpo como mostra a Figura 2.5.

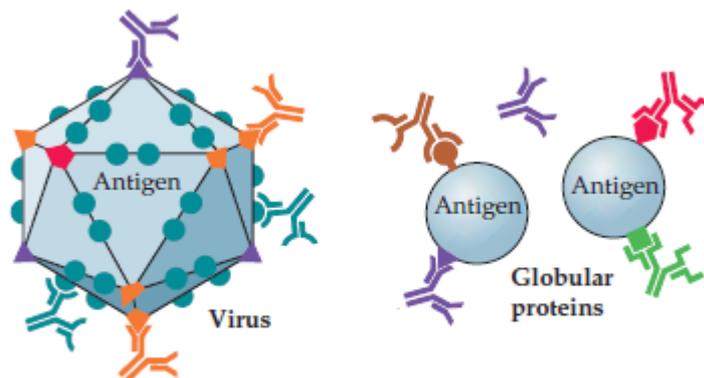


Figura 2.5: Cada anticorpo se liga a um único epítomo (adaptado de Purves et al. (2004)). Cada antígeno possui muitos epítomos que podem ser reconhecidos por anticorpos específicos. Cada anticorpo reconhece e se liga a um epítomo particular para iniciar a defesa contra o antígeno.

2.4 Ativação da célula B e produção de anticorpos

Nas respostas imunes humorais, os linfócitos B são ativados pelo antígeno e secretam anticorpos que agem para eliminar o antígeno. Tanto antígenos proteicos quanto antígenos não-proteicos podem estimular as respostas de anticorpos. As respostas da célula B a antígenos proteicos necessitam da contribuição de células T auxiliares CD4+ específicas para o antígeno.

As respostas das células B (somente as dependentes da célula T auxiliar) a antígenos protéicos necessitam da ativação inicial das células T naíves na zona de células T, e das células B nos folículos linfoides, nos órgãos linfoides. Os linfócitos ativados migram na direção uns dos outros e interagem nas bordas dos folículos, onde as células B apresentam o antígeno às células T auxiliares.

A maturação da afinidade leva ao aumento da afinidade dos anticorpos durante o curso de uma resposta humoral dependente de célula T. É o resultado da hiper-mutação somática dos genes de cadeias leves e pesadas da Ig, seguida pela sobrevivência seletivas das células B que produzem os anticorpos de alta afinidade e se ligam a antígenos exibidos por FDCs no centro germinativo.

O *feedback* de anticorpos é um mecanismo pelo qual as respostas imunes humorais são reguladas negativamente quando uma quantidade suficiente de anticorpo foi produzida e complexos antígeno-anticorpo solúveis estão presentes.

2.5 Ativação dos linfócitos T

As respostas das células T são iniciadas por sinais gerados pela associação dos complexos do TCR aos complexos peptídeo-MHC específicos na superfície de uma APC (Figura 2.6) e através de sinais fornecidos por co-estimuladores expressos pelas APCs. Essas respostas incluem a síntese de citocinas e moléculas efetoras, proliferação celular, diferenciação em células efetoras e de memória e desempenho de funções efetoras.

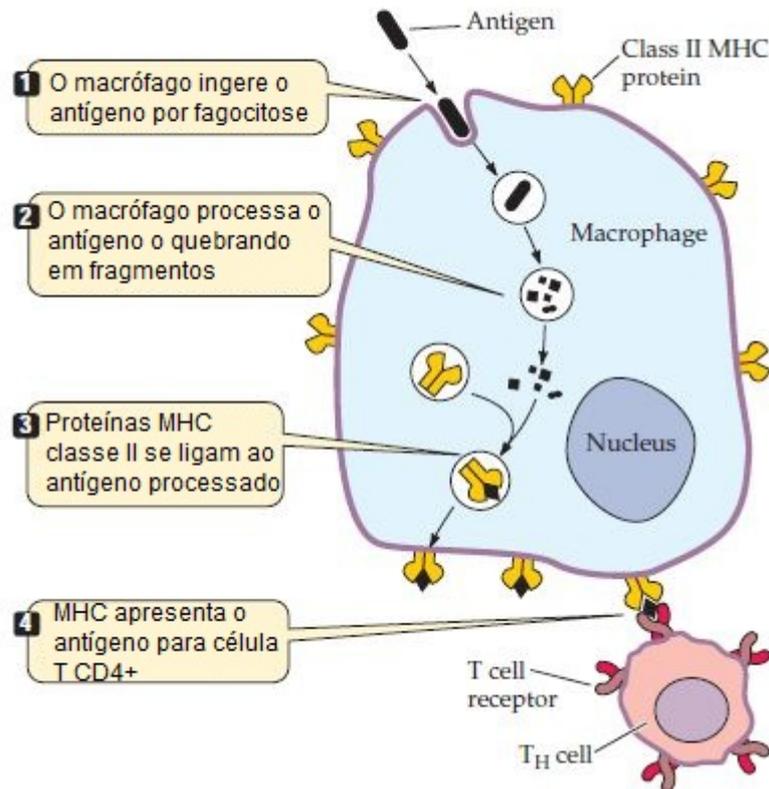


Figura 2.6: Ligação do complexo MHC/antígeno com receptor da célula T (adaptado de Purves et al. (2004)).

Células T naíves, do sub-tipo CD4+, proliferam e se diferenciam em células efetoras que participam das repostas imunológicas celulares, e também podem facilitar a ativação das células B em resposta a antígenos proteicos. Células T naíves, do sub-tipo CD8+, proliferam e se diferenciam em células efetoras, conhecidas como linfócitos T cito-tóxicos (CTLs), que podem destruir alvos infectados.

2.6 Tolerância imunológica

A tolerância imunológica é a não-responsividade a um antígeno por meio da exposição de linfócitos específicos a um antígeno. A tolerância aos antígenos próprios é uma pro-

priedade fundamental do sistema imunológico normal, e a falha da auto-tolerância leva a doenças auto-imunes. Os antígenos podem ser administrados de maneira que induzam tolerância em vez de imunidade, e este fato pode ser explorado para a prevenção e o tratamento da rejeição de transplantes e de doenças auto-imunes e alérgicas.

A tolerância central é induzida nos órgãos linfoides primários (timo e medula óssea) quando os linfócitos imaturos encontram antígenos próprios nesses órgãos. A tolerância periférica ocorre quando linfócitos maduros reconhecem antígenos próprios nos tecidos periféricos sob condições particulares.

Nos linfócitos T, a tolerância central (seleção negativa) ocorre quando timócitos imaturos com receptores de alta afinidade para antígenos próprios reconhecem estes antígenos no timo. Algumas células T imaturas que encontram antígenos próprios no timo morrem e outras se desenvolvem em linfócitos T reguladores CD4⁺ CD25⁺, os quais funcionam para controlar respostas aos antígenos próprios nos tecidos periféricos.

Nos linfócitos B, a tolerância central é inibida quando células B imaturas reconhecem antígenos próprios multi-valentes na medula óssea. O resultado mais frequente é a morte apoptótica das células B ou a aquisição de uma nova especificidade, designada como edição de receptor. As células B maduras, que reconhecem antígenos próprios na periferia, na ausência de células T auxiliares, podem tornar-se anérgicas ou ser excluídas dos folículos linfoides, não podem ser ativadas por antígeno, e finalmente morrem por apoptose.

As respostas imunológicas aos antígenos estranhos declinam com o decorrer do tempo após a imunização. Isso é devido principalmente à apoptose dos linfócitos ativados, que são privados dos estímulos de sobrevivência à medida que o antígeno vai sendo eliminado e a imunidade natural vai se extinguindo. Vários mecanismos ativos de inibição de linfócitos podem também funcionar para finalizar as respostas imunológicas.

2.7 Citocinas

As citocinas são uma família de proteínas que mediam muitas das respostas de imunidade natural e adquirida. As mesmas citocinas podem ser produzidas por muitos tipos celulares diferentes, e citocinas individuais frequentemente agem em diversos tipos celulares. As citocinas são sintetizadas em resposta a estímulos inflamatórios ou antigênicos e geralmente atuam localmente, de modo autócrino ou parácrino, por ligação a receptores de alta afinidade nas células-alvo. Certas citocinas podem ser produzidas em quantidade suficiente para circular e exercer ações endócrinas. Para muitos tipos celulares, as citocinas servem como fatores de crescimento.

Citocinas desempenham muitas funções que são críticas para a defesa do hospedeiro contra patógenos, e fornecem ligações entre a imunidade natural e a adquirida. Elas contribuem para a especialização das respostas imunes mediante a ativação de diferentes tipos de células efetoras, além de regularem a magnitude e a natureza das respostas imunes por influenciarem o crescimento e a diferenciação de linfócitos. Finalmente, as citocinas provêm importantes mecanismos de amplificação que permitem que pequenos números de linfócitos específicos para qualquer antígeno ativem uma variedade de mecanismos efetores para eliminar o antígeno. A produção ou ação excessivas das citocinas podem levar a consequências patológicas. A administração de citocinas ou seus inibidores é uma abordagem potencial para modificar as respostas biológicas associadas a doenças imunológicas ou inflamatórias.

Mais informações sobre o sistema imunológico podem ser obtidos em [Abbas et al. \(2007a\)](#), [Abbas et al. \(2007b\)](#), [Purves et al. \(2004\)](#).

Capítulo 3

Introdução à Modelos Matemáticos

3.1 Introdução

Um modelo matemático pode ser apresentado como uma representação de um sistema real, o que significa que um modelo deve representar um sistema e a forma como ocorrem as modificações no mesmo.

A modelagem pode ser aplicada a um grande número de problemas. Por exemplo, o estudo da análise ambiental nas proximidades de um rio, a forma da asa de um avião, um sistema econômico, uma cultura agrícola, um estudo populacional, sistemas biológicos, dentre outros ([Sodré \(2007\)](#)).

Um modelo é uma simplificação do mundo real ou alguma forma conveniente de trabalhar com este mundo, mas as características essenciais do mundo real devem aparecer no modelo, de modo que o seu comportamento seja igual ou semelhante àquele do sistema modelado.

Um modelo matemático normalmente consiste de um conjunto de equações que representam, de uma forma quantitativa, as hipóteses que foram usadas na construção do modelo, as quais se apoiam sobre o sistema real. Tais equações são resolvidas em função de alguns valores conhecidos ou previstos pelo modelo real e podem ser testadas

através da comparações com os dados conhecidos ou previstos com as medidas realizadas no mundo real.

As equações matemáticas de um modelo não proporcionam a própria explicação científica do modelo, mas simplesmente interpretam as hipóteses de um ponto de vista quantitativo, dando-nos a condição de deduzir consequências e mostrar-nos onde estão os detalhes que deverão ser aceitos ou recusados.

A formulação de um modelo matemático envolve a escolha de variáveis mais importantes para o fenômeno em estudo e de leis consideradas obedecidas pelas variáveis escolhidas.

Na formulação de um modelo, devemos decidir sobre o grau de generalidade que iremos admitir e devemos ter em mente que nem toda hipótese que simplifica irá facilitar o tratamento posterior do modelo, tanto do ponto de vista teórico como do ponto de vista computacional.

Normalmente fenômenos podem ser modelados de acordo com as quatro situações (não muito bem definidos) como:

- a) Construção de um modelo para descrever algum fenômeno físico;
- b) Estabelecimento de um procedimento matemático adequado ao modelo físico;
- c) Realização de cálculos numéricos aproximados com o uso do Modelo Matemático preestabelecido;
- d) Comparação das quantidades numéricas obtidas através do Modelo Matemático com aquelas que se esperava obter a partir da formulação do modelo criado para resolver o problema.

Após estas etapas, costuma-se analisar os resultados e na verificação de que os mesmos estão adequados, aceita-se o modelo e, na inadequação dos resultados, reformula-se o modelo, geralmente introduzindo maiores controles sobre as variáveis importantes, retirando-se os controles sobre as variáveis que não mostraram importância.

A Figura 3.1 ilustra um esquema geral do processo de modelagem de fenômenos

biológicos, mas seu funcionamento pode ser estendido para outras áreas.

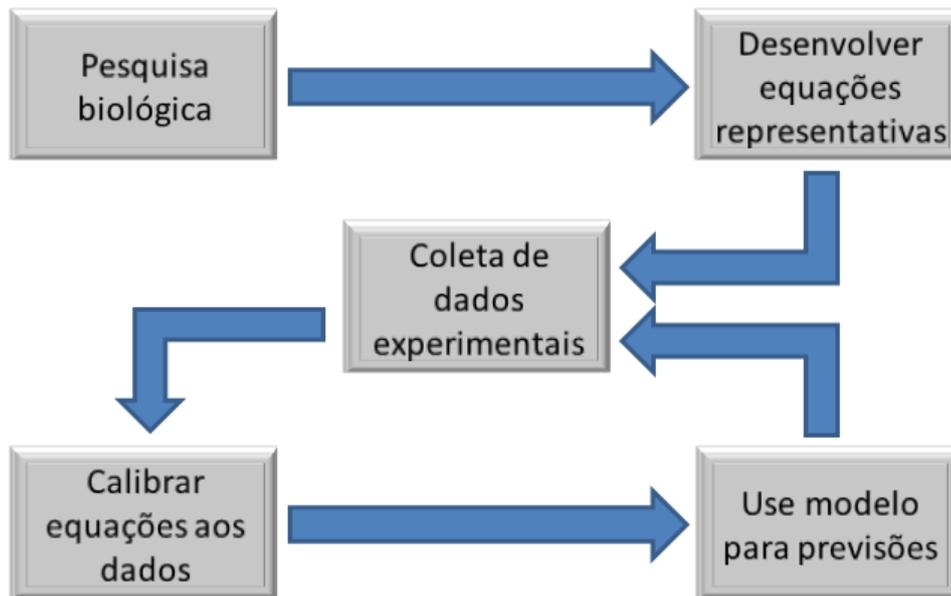


Figura 3.1: Processo de Modelagem.

3.2 Equações Diferenciais Ordinárias

Equações diferenciais são equações que estabelecem uma relação matemática entre uma função e suas derivadas. A classificação das equações diferenciais é mais ou menos sistemática, e uma das distinções mais importantes prende-se com o tipo de funções que surgem nas referidas equações. Deste modo, se a função que entra na equação é do tipo $y = f(x)$ onde x se denomina variável independente e y se denomina variável dependente, estamos a lidar com equações diferenciais ordinárias (EDOs). No entanto, muitos problemas relacionados com transferência de calor ou massa, com fenômenos eletromagnéticos e com fenômenos quânticos envolvem equações diferenciais que relacionam funções e suas derivadas parciais, uma vez que as funções dependem de mais do que uma variável. Neste caso, estamos perante equações diferenciais parciais (EDPs).

Frequentemente, as variáveis independentes são o tempo e uma ou mais variáveis que determinam coordenadas no espaço. Um exemplo típico é

$$\frac{\partial^2 f}{\partial t^2} = c^2 \frac{\partial^2 f}{\partial x^2}$$

que traduz a denominada equação espaço-temporal de uma onda a uma dimensão (Pacheco (2008)).

Independentemente do tipo de equação diferencial - EDO ou EDP - define-se ordem da equação como a ordem da derivada mais alta presente na equação. Nas EDPs mais comuns em Física, as equações são de 2ª ordem, dado que as derivadas mais altas são segundas derivadas. Uma outra classificação muito importante tem a ver com a linearidade, ou não-linearidade, de uma equação diferencial. Com efeito, se uma EDO se pode escrever na forma

$$a_0(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_1(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_n(x) y = R(x)$$

onde $\{a_i(x)\}$ são funções arbitrárias de x , a EDO diz-se linear, sendo não-linear quando tal não acontece. Do mesmo modo este conceito pode ser generalizado para as EDPs, mas não iremos aprofundar mais este tema. Pelo contrário, vamos permanecer no domínio das EDOs.

Começemos por um exemplo simples: A EDO,

$$y''(x) + q(x)y' = r(x)$$

em que x é a variável independente, y é a variável dependente, sendo $q(x)$ e $r(x)$ funções arbitrárias de x , é uma EDO de 2ª ordem. No entanto, podemos reduzir esta EDO de 2ª ordem a um sistema de EDOs de 1ª ordem, introduzindo uma nova equação que

define uma função auxiliar $z(x)$:

$$y'(x) = z(x)$$

$$z'(x) = r(x) - q(x)z(x)$$

Para resolver um problema destes, vamos ter de integrar as funções. Como sempre que integramos, há constantes de integração que definem classes de soluções. Portanto, vamos ter de fixar essas constantes, de forma a termos uma solução adequada ao nosso problema. Surgem assim as 2 grandes classes de condições/problemas nas EDOs que nos permitem especificar valores para essas constantes:

1. Problemas de valores iniciais : Neste caso os valores das variáveis dependentes são conhecidos para um dado valor da variável independente, e utilizados na fixação das constantes. Este é o caso típico de uma evolução temporal, em que conhecemos o comportamento de um sistema num dado instante e queremos saber como o sistema evolui a partir dessa instante.

2. Problemas de condições fronteira em 2 pontos : Neste caso os valores das variáveis dependentes são conhecidos em mais do que um valor da variável independente, tipicamente no início e no fim de um dado intervalo. Problemas do tipo 2 são tipicamente mais complexos que os do tipo 1; fixemo-nos então nos de tipo 1. A resolução numérica de um sistema de EDOs passa por substituir os infinitesimais dx e dy por incrementos finitos (mas pequenos) Δx e Δy , bem como o intervalo de valores da variável independente x por valores discretos dessa mesma variável, que podemos identificar por um índice, por exemplo, x_n .

3.3 Métodos Numéricos

3.3.1 Método de Euler

O método mais simples (e o mais impreciso) é o método de Euler. Consideremos uma EDO da forma

$$y'(x) = z(x)$$

O método de Euler corresponde a escrever

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + h \cdot f(x_n, y_n)$$

em que $h = x_{n+1} - x_n$. Ou seja, avança-se de x_n para x_{n+1} discretizando a derivada da função

$$\frac{dx}{dy} = f(x, y) \rightarrow \frac{y(x_n + h) - y(x_n)}{h} = f(x_n, y_n) \Leftrightarrow y(x_{n+1}) = y(x_n) + h \cdot f(x_n, y_n)$$

Esta é uma fórmula assimétrica, dado que se usa a derivada direita da função ([Pacheco \(2008\)](#)).

3.3.2 Método de Runge-Kutta de ordem 2 ou do ponto médio

Um modo simples de "melhorar" esta estratégia é usar o método de Euler para progredir até $x_n + \frac{h}{2}$ e depois usar os valores de x e y em $x_n + \frac{h}{2}$ para avançar até x_{n+1} . Ou seja, efetuamos as seguintes operações:

$$k_1 = h \cdot f(x_n, y_n)$$

$$k_2 = h \cdot f\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{k_1}{2}\right)$$

$$y(x_{n+1}) = y(x_n) + k_2 + O(h^3)$$

onde $O(h^3)$ significa que o erro que se comete ao desprezar outros termos na expansão é da ordem de $h^3 - \epsilon$. Se h for pequeno, então o erro pode ser tecnicamente desprezável (Pacheco (2008)). Este é o denominado método de Runge- Kutta de 2ª ordem. Claro que não há qualquer razão para parar aqui. E, com efeito, esta técnica pode ser "iterada" conduzindo aos métodos de Runge-Kutta de ordem superior. Só que, é bom ter sempre em mente, ordem elevada não significa precisão elevada. Por isso, um compromisso historicamente consolidado encontra-se no método de Runge-Kutta de 4ª ordem. Como é óbvio, este método não é perfeito, mas é suficientemente robusto para gozar de uma popularidade invejável. Maiores detalhes podem ser obtidos em Press et al. (2007).

Que fazer para melhorar a precisão dos métodos? A forma mais usada é diminuir o passo de integração h , mantendo o método. Press et al. (2007) indica uma forma de o fazer, mas cuja implementação requer uma sofisticação desnecessária neste momento, razão pela qual ficaremos por aqui.

3.4 Modelando o Sistema Imunológico

Quase todos os sistemas biológicos são compostos por diferentes elementos discretos interagindo dinamicamente uns com os outros em uma complexa rede de relações. O sistema imunológico é um sistema "combinatorial", com um grande número de produtos, normalmente cerca de 10^9 diferentes anticorpos e mais de 10^{8-9} linfócitos T diferentes (clones) em um determinado indivíduo. A diversidade do sistema imunológico constitui a base para sua capacidade de lutar contra um grande número de patógenos e da capacidade de discriminar entre o próprio e o não-próprio. As complicadas relações entre estas entidades, por vezes, parecem ser caóticas e regidas por uma ordem complexa, de difícil compreensão. Para facilitar sua compreensão podemos fazer um modelo do sistema que queremos estudar, levando-se em conta apenas as variáveis que consideramos

relevantes na sua dinâmica e, em seguida, podemos comparar nossos resultados com dados experimentais para testar a consistência do modelo.

Diversas metodologias são usadas para modelar o sistema imunológico. Entre elas:

- a) Modelagem baseada em equações diferenciais ordinárias
- b) Modelagem baseada em autômato celular
- c) Modelagem baseada em agentes

3.4.1 Modelagem Baseada em Equações Diferenciais Ordinárias

Equações diferenciais ordinárias descrevem o sistema através de funções contínuas: por exemplo, podemos descrever o comportamento de populações de células diferentes, com equações adequadas, e acompanhar sua evolução durante a simulação. Desta forma, obviamente, não consideramos o destino de uma única célula, mas apenas o comportamento de toda a população. Se quisermos considerar a relação dinâmica entre as entidades individuais (por exemplo, não a interação entre duas populações de células, mas as interações entre os elementos individuais dessas populações), temos de descrever o sistema a partir de um ponto de vista não-contínuo. Neste caso, podemos usar autômatos celulares.

3.4.2 Modelagem Baseada em Autômato Celular

Complexos autômatos celulares são simulações com base nas consequências globais de interações locais de membros de uma população e tem sido propostos como modelos do sistema imunológico [P.E.Seiden and F.Celada \(1992\)](#) e [Wolfram \(1984\)](#). O programa IMMSIM [P.E.Seiden and F.Celada \(1992\)](#) e [Wolfram \(1984\)](#) usa um autômato celular modificado para modelar o sistema imunológico. O IMMSIM concentra-se no processo de seleção clonal durante a resposta imune humoral. Isso inclui as interações das células B, células T, células apresentadoras de antígenos, anticorpos e antígenos.

Autômatos celulares consistem basicamente de quatro elementos:

- 1 - dos passos de tempo
- 2 - da malha
- 3 - das células
- 4 - das regras

Como autômatos celulares são um método de simulação discreta, espaço e tempo são definidos de uma forma discreta. As células são os elementos básicos de autômatos celulares: elas são todas idênticas umas às outras, caracterizadas por um estado interno que se mantenha a memória. Uma única célula pode alterar o estado a cada passo de tempo, mas o número de estados possíveis é finito. Por exemplo, no caso mais simples, uma célula pode ter apenas dois estados discretos possíveis (0 e 1, preto ou branco) e pode adquirir um dos dois estados, dependendo de seus estados vizinhos de uma forma determinada por regras determinísticas. Estas regras determinam o estado futuro da célula, dependendo de seu estado atual e os seus estados vizinhos [Wolfram \(1984\)](#).

3.4.3 Modelagem Baseada em Agentes

Não existe uma definição única do que é um agente. No entanto, Wooldridge e Jennings propuseram em [M.Wooldridge and N.Jennings \(1995\)](#) uma definição que é amplamente aceita e especifica as características que um agente deve ter. Um agente deve ser autônomo: ele pode agir sem intervenção e tem algum controle sobre suas ações e seu estado interno. Ele tem um comportamento social: ele pode interagir com outros agentes, graças a uma linguagem específica. Ele também pode reagir: o agente tem a capacidade de examinar parte do seu ambiente e mudar seu comportamento para tirar proveito dela. O agente é pró-ativo: ele não só reage ao seu ambiente, mas também age e toma iniciativas de forma a satisfazer objetivos. Com base nesta definição, um modelo baseado em agentes é um modelo em que os elementos-chave são os agentes.

Obviamente, cada agente tem apenas um conhecimento limitado do mundo no qual ele evolui, e a comunicação entre os agentes é um aspecto importante desta abordagem.

Esta comunicação é por vezes referida como ações de natureza linguística, ao contrário de ações não linguísticas que são modificações do meio ambiente. A interação entre os agentes não se limita à comunicação: eles têm que compartilhar seu ambiente. Isto implica que as ações dos agentes devem ser coordenadas. Claro que que coordenação não significa cooperação: um bom concorrente maximiza sua vantagem, coordenando suas ações de acordo com as decisões dos outros. Também não implica em reciprocidade de ação. O fator chave na escolha de uma estratégia de coordenação é o tamanho da população do agente. Se cada agente pode interagir com todos os outros, o número de pares de interação aumenta quadraticamente com o tamanho da população. Se a interação pode ocorrer entre vários agentes, em vez de pares, a sobrecarga aumenta exponencialmente e pode facilmente ultrapassar os recursos de computação [Durfee \(2001\)](#). Desenvolver uma estratégia de coordenação é, portanto, essencial e difícil. Em muitos casos, conseguindo evitar conflitos e blocos é em si uma importante realização. Isso nos dá a oportunidade de colocar em ênfase a principal desvantagem desta abordagem: é computacionalmente cara. No entanto, esta abordagem também é uma solução, e frequentemente é combinada com métodos paralelos.

Mais informações sobre modelagem do sistema imunológico e simuladores podem ser encontrados em [Pigozzo \(2008\)](#)

Capítulo 4

O Modelo Implementado

4.1 Introdução

A teoria da Rede Imunológica apresentou um novo ponto de vista sobre a atividade dos linfócitos, a produção de anticorpos, a seleção do repertório pré-imune, a distinção entre os mecanismos de auto-tolerância e não próprio, a memória e a evolução do SIH. A teoria da Rede Imunológica foi extensivamente estudado em [Coutinho \(2003\)](#), [Sulzer and Weisbuch \(1995\)](#), [Calenbuhr et al. \(1997\)](#), [Boer and Hogeweg \(1989\)](#), [Boer et al. \(1990\)](#).

Uma nova visão sobre a organização da rede foi introduzido por [Varela and Coutinho \(1990\)](#). Este trabalho propõe uma divisão do SIH em duas partes distintas: a sistema imunológico central(SIC) e sistema imunológico periférico(SIP), que diferem essencialmente da organização supra-clonal. Um dos poucos modelos que visa reproduzir a dinâmica da rede imunológica é descrito em [Carneiro et al. \(1996\)](#). O SIC é conceituada como uma rede interligada de clones de linfócitos ativados, que são dinamicamente restritos às frequências ou concentrações que impedem a sua participação nas respostas imunes típicas. O SIP é o conjunto de linfócitos, que são dissociados da SIC e possuem pouca ou nenhuma organização supra-clonal. Os clones individuais do SIP são livres

para crescer exponencialmente e se diferenciam quando estimulados, e assim são capazes de seguir a resposta imunológica clássica ao interagir com os antígenos disponíveis.

Basicamente, o modelo descreve o comportamento de linfócitos no sistema imunológico. De acordo com estes pressupostos e postulados, o destino de cada clone de célula T e B depende de sua cooperação com o resto do sistema. Elas podem estar ativas, em repouso ou induzidas (B apenas). Esse comportamento é especificado na Figura 4.1.

Em nosso trabalho também estamos interessados em modelar a quantidade dessas duas células (B e T) no SIH, mais especificamente, a proporção entre os diferentes tipos de células e os efeitos das perturbações diversas no sistema imunológico. Nosso trabalho é baseado no modelo matemático proposto por [Carneiro et al. \(1996\)](#), mas a nossa aplicação é diferente no sentido de que nós não simplificamos algumas partes do modelo. O trabalho original trata a força de interação entre as células, a produção tímica, entre outros, como constantes ou valores nulos. Além disso, o trabalho original faz simulações em cenários específicos com um número reduzido de clones de células (1 ou 2 de cada). Nosso trabalho propõe um modelo computacional mais completo e geral, sem essas limitações.

Neste capítulo tem por objetivo descrever parte das Equações Diferenciais Ordinárias (EDOs) que usamos para construir nosso modelo computacional. Uma descrição completa e detalhada pode ser encontrada em [Carneiro et al. \(1996\)](#).

Neste modelo, os componentes são:

- a) linfócitos B periféricos
- b) moléculas Ig produzidas pelos linfócitos B
- c) linfócitos T auxiliares periféricos
- d) antígenos disponíveis no corpo

Linfócitos B e T são continuamente produzidos a partir de precursores na medula

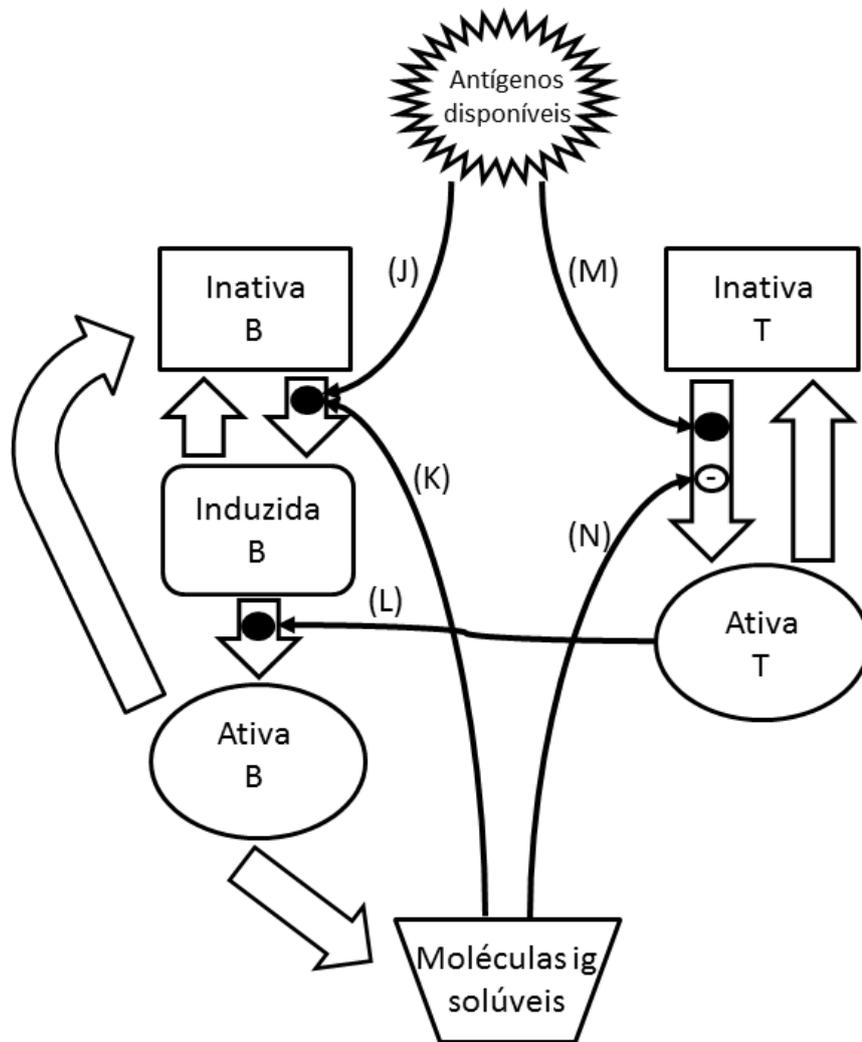


Figura 4.1: A cooperação entre células B e T na rede imunológica. A indução de células B ocorre por envolvimento com epítopos do antígeno nativo (J), e por moléculas solúveis de Ig produzidas por outras células B (K). A ativação requer a cooperação com células T ativadas (L). Células B ativadas produzem moléculas de Ig, dividem-se e/ou voltam ao seu estado de repouso. Células T inativas são ativadas por peptídeos antigênicos(M). A ativação pode ser inibida por moléculas Ig produzidas por células B (N), células T ativadas podem ativar células B induzidas, se dividir e/ou retornar ao seu estado de repouso.

óssea e timo, respectivamente. O destino de cada linfócito periférico T ou B depende da ligação dos receptores clonais e de suas interações com outras células do sistema imunológico: ele pode ser ativado (para proliferar e realizar funções efetoras), ou então morrer em poucos dias.

4.2 As Equações do Modelo

A tradução do comportamento biológico dos componentes do modelo em um conjunto explícito de equações diferenciais quantitativas que podem servir como base para simulações de computador envolve um conjunto de hipóteses simplificadoras.

Como em qualquer trabalho de modelagem, existem dois níveis de descrição: um nível "micro" da fisiologia celular e interações moleculares, e um nível "macro" do comportamento global do sistema (a tolerância, a resposta imune e assim por diante). As equações diferenciais e as formas funcionais usadas abaixo para descrever o nível "micro" são puramente *ad hoc* e fenomenológicas; elas nem sequer tentam refletir mecanismos "sub-micro" que por sua vez, dão origem às propriedades dos elementos básicos.

4.2.1 As Variáveis

As variáveis que representam esses componentes são:

- a) B, o tamanho dos clones de linfócitos B
- b) F, a concentração de moléculas Ig produzidas pelos linfócitos B
- c) T, o tamanho dos clones de linfócitos T
- d) A, a concentração de antígenos disponíveis.

Em qualquer momento o estado do sistema é definido por sua composição:

$$T_l \text{ para } l = 1, \dots, N_T$$

$$B_i, F_i \text{ para } i = 1, \dots, N_B$$

$$A_k \text{ para } k = 1, \dots, N_A$$

No modelo atual, as unidades dos tamanhos clonal (T) e (B) são "números de células". Supõe-se que as interações célula-célula e ativação de linfócitos ocorrem localmente nos órgãos linfóides. As concentrações efetivas de moléculas Ig (F) e antígenos disponíveis (A), que difundem-se livremente, são aqueles no sangue periférico e na linfa. Este modelo, portanto, leva em conta, em certa medida, a organização espacial do sistema imunológico. Uma modelagem mais realista de organização espacial, incluindo a possibilidade de efeitos estocásticos, pode ou não afetar a dinâmica e a estabilidade da interação no modelo. Esta é claramente uma área potencial para futuros trabalhos no campo, não apenas teórica, mas também experimental. Nesta primeira abordagem, foi adotada uma filosofia de simplificação máxima, a fim de estabelecer um ponto de referência.

4.2.2 As Equações Básicas

Como visto na Equação 4.1, o tamanho de um dado clone de linfócito T T_l decresce exponencialmente com uma taxa de morte constante k_{DT} , e aumenta proporcionalmente com uma taxa de proliferação k_{PT} . O número de células ativadas é dado por α_T , que é determinado por um efeito combinado dos sinais de estímulo (π_l) e inibição (η_l). O sinal de estímulo é unitário ($\pi = 1$, estímulo constante e máximo). O termo $\xi(l,t)$ corresponde a taxa de produção de células do clone l no Timo, órgão onde as células T amadurecem. É uma função que descreve o resultado da seleção tímica, que pode variar com o tempo (t).

$$\frac{dT_l}{dt} = -k_{DT} \cdot T_l + k_{PT} \cdot \alpha_T(\pi_l, \eta_l, T_l) + \xi(l,t) \quad (4.1)$$

O código 4.1, mostra como a equação 4.1 foi implementada em nosso simulador.

O número de células B de um certo clone de linfócitos B (B_i) é dado pela Equação

```

1 double passoTcell(int i){
2     return (-kdt*tcellPopulation[i]) +
3         (kpt*alphaT(pi(),n(i), tcellPopulation[i])) + csi();
4 }

```

Código 4.1: Método que calcula passo de tempo para as células T.

4.2. É uma função que decresce exponencialmente com uma taxa de morte constante (k_{BD}), e aumenta proporcionalmente a uma taxa de proliferação (k_{PB}) e ao número de células B ativadas no clone (α_B). Esta função é determinada pela amplitude dos sinais de indução (σ_i) e pelo número de células T ativadas específicas disponíveis para cooperação (τ_i). A contribuição da medula óssea é representada pela função $\zeta(i,t)$.

$$\frac{dB_i}{dt} = -k_{BD} \cdot B_i + k_{PB} \cdot \alpha_B(\sigma_i, \tau_i, B_i) + \zeta(i,t) \quad (4.2)$$

O código 4.2, mostra como a equação 4.2 foi implementada em nosso simulador.

```

1 double passoBcell(int i){
2     return (-kdb*bcellPopulation[i]) +
3         (kpb*alphaB(sigma(i), tau(i), bcellPopulation[i])) + csi();
4 }

```

Código 4.2: Método que calcula passo de tempo para as células B.

A concentração de moléculas Ig solúveis (F_i) é descrita pela Equação 4.3, que decresce com uma taxa proporcional ao número de moléculas livres (k_{DF}) ou ao número de complexos que elas formam com ligantes disponíveis ($k_{DC} \cdot \sigma_i$), e aumenta proporcionalmente (k_{SF}) e a mesma função α_B do número de células B ativadas (produtoras de Ig).

$$\frac{dF_i}{dt} = -(k_{DF} + k_{DC} \cdot \sigma_i) \cdot F_i + k_{SF} \cdot \alpha_B(\sigma_i, \tau_i, B_i) \quad (4.3)$$

O código 4.3, mostra como a equação 4.3 foi implementada em nosso simulador.

Para resolver as equações utilizamos por questão de simplicidade o método de Euler 4.4. Seria interessante em futuros trabalhos a implementação de outros métodos

```
1 double passoIg(int i){
2     return -(kdf+kdc*sigma(i))*igPopulation[i] +
3         (ksf*alphaB(sigma(i), tau(i), bcellPopulation[i]));
4 }
```

Código 4.3: Método que calcula passo de tempo para as moléculas Ig.

numéricos.

```

1 void euler(){
2     double t = 0;
3     int i;
4
5     double** pontosTcell = (double**) malloc(((int)(intervalo/h)+1)*sizeof(double*));
6     for(i = 0; i < (int)(intervalo/h)+1; i++)
7         pontosTcell[i] = (double*) malloc((nPop+1)*sizeof(double));
8
9     double** pontosBcell = (double**) malloc(((int)(intervalo/h)+1)*sizeof(double*));
10    for(i = 0; i < (int)(intervalo/h)+1; i++)
11        pontosBcell[i] = (double*) malloc((nPop+1)*sizeof(double));
12
13    double** pontosIg = (double**) malloc(((int)(intervalo/h)+1)*sizeof(double*));
14    for(i = 0; i < (int)(intervalo/h)+1; i++)
15        pontosIg[i] = (double*) malloc((nPop+1)*sizeof(double));
16
17    int cont = 0;
18    do{
19        pontosTcell[cont][0] = t;
20        pontosBcell[cont][0] = t;
21        pontosIg[cont][0] = t;
22
23        for (i = 0; i < nPop; i++) {
24            pontosTcell[cont][i+1] = tcellPopulation[i];
25            pontosBcell[cont][i+1] = bcellPopulation[i];
26            pontosIg[cont][i+1] = igPopulation[i];
27        }
28    }
29
30    for (i = 0; i < nPop; i++) {
31        tcellPopulationAux[i] = tcellPopulation[i] + h*passoTcell(i);
32        bcellPopulationAux[i] = bcellPopulation[i] + h*passoBcell(i);
33        igPopulationAux[i] = igPopulation[i] + h*passoIg(i);
34    }
35
36    for (i = 0; i < nPop; i++) {
37        tcellPopulation[i] = tcellPopulationAux[i];
38        bcellPopulation[i] = bcellPopulationAux[i];
39        igPopulation[i] = igPopulationAux[i];
40    }
41
42    t = t+h;
43    cont = cont+1;
44 }while(t<intervalo);
45
46 System.out.println(pontos[cont][0]+ " "+pontos[cont][1]);
47 plotarGrafico(pontosTcell, pontosBcell, pontosIg);
48 exibirGrafico(pontosTcell, "TCell");
49 exibirGrafico(pontosBcell, "BCell");
50 exibirGrafico(pontosIg, "Ig");
51 }

```

Código 4.4: Método de Euler implementado no nosso simulador.

4.3 O Modelo Geral Proposto

Os autores do modelo original não aplicaram todos os seus aspectos. A fim de apresentar e discutir algumas características básicas do modelo matemático, eles simularam alguns cenários simples, com um pequeno número de clones, utilizando uma versão simplificada das equações. Com estas simplificações foram obtidos resultados que validaram o modelo. Nosso objetivo é desenvolver um modelo mais geral, incluindo na implementação partes das equações originais que foram simplificados.

Os autores simularam quatro cenários distintos, supondo as seguintes condições específicas:

- a) o sinal inibitório η_l das moléculas Ig em células T é igual a zero ou a uma constante
- b) as três funções σ_i , β_i e π_i assumem valores constantes durante a simulação
- c) o número de sítios de cooperação v de cada célula T é unitário.
- d) as funções de saída do timo ($\xi(l, t)$ e $\zeta(i, t)$) são iguais a zero.

A maioria das funções descritas em [Carneiro et al. \(1996\)](#) foram incluídos em nossa implementação. Por exemplo, nós implementamos as funções dos sinais inibitórios (Equação 4.4) e de indução (Equação 4.5), como mostrado nos códigos 4.5 e 4.6:

$$\eta_l = \sum_{j=1}^{N_B} M_{lj}^{TF} \cdot F_j \quad (4.4)$$

```

1  double eta(int i) {
2      double n = 0;
3      int j;
4      for (j = 0; j < nPop; j++) {
5          n = n + calculaAfinidade1(i,j)*igPopulation[j];
6      }
7      return n;
8  }
```

Código 4.5: Método que calcula função η_l implementado no nosso simulador.

$$\sigma_i = \sum_{j=1}^{N_B} M_{ij}^{BF} \cdot F_j + \sum_{k=1}^{N_A} M_{ik}^{BA} \cdot A_k \quad (4.5)$$

```

1 double sigma(int i) {
2     double sigma = 0;
3     int j;
4     for (j = 0; j < nPop; j++) {
5         sigma = sigma + calculaAfinidade2(i,j)*igPopulation[j];
6     }
7     sigma = sigma + 0.3*100;
8     return sigma;
9 }

```

Código 4.6: Método que calcula função σ_i implementado no nosso simulador.

Nós também implementadas as funções para células B induzidas (Equação 4.6) e para células T ativadas (Equação 4.7), como mostrado nos códigos 4.7 e 4.8:

$$\beta_i = \exp \left[- \left(\frac{\log(\sigma_i) - b_1}{b_2} \right)^2 \right] \cdot B_i \quad (4.6)$$

```

1 double beta(int i){
2     double r = ((log(sigma(i))-b1)/b2);
3     double beta = exp(-(r*r))*bcellPopulation[i];
4     return beta;
5 }

```

Código 4.7: Método que calcula função β_i implementado no nosso simulador.

$$\tau_i = \sum_{l=1}^{N_T} \frac{\$_{il}^{BT}}{m} \cdot \frac{\$_{il}^{BT} \cdot \beta_i}{\sum_{j=1}^{N_B} \$_{jl}^{BT} \cdot \beta_j} \cdot v \cdot \alpha_t(\pi_l, \eta_l, T_l) \quad (4.7)$$

Estas funções dependem dos valores do coeficiente de interação entre diferentes células e moléculas de Ig: M_{lj}^{TF} , M_{ij}^{BF} , M_{ik}^{BA} , $\$_{jl}^{BT}$. Os coeficientes de interação não foram descritos neste trabalho. Optamos por utilizar uma função aleatória simples para calcular os coeficientes de interação. Nosso modelo também é capaz de reproduzir simulações com qualquer número de clones de células e moléculas de Ig.

```
1 double tau(int i) {
2     double tau = 0;
3     double m = 1;
4     double v = 1;
5     double r = 0;
6     int l, j;
7     for (l = 0; l < nPop; l++) {
8         for (j = 0; j < nPop; j++) {
9             r = r + calculaAfinidade3(j, l)*beta(j);
10        }
11        tau = tau + (calculaAfinidade3(i,l)/m) *
12                ((calculaAfinidade3(i,l)*beta(i))/r) *
13                v*alphaT(pi(), n(i), tcellPopulation[i]);
14        r = 0;
15    }
16    return tau;
17 }
18 }
```

Código 4.8: Método que calcula função τ_i implementado no nosso simulador.

Capítulo 5

Avaliação Experimental

Nosso modelo foi capaz de obter os mesmos resultados obtidos em [Carneiro et al. \(1996\)](#), quando valores apropriados de constantes foram estabelecidos para as funções de coeficiente de interação. Neste primeiro cenário, duas células T, duas células B e duas moléculas Ig cooperam. O destino desse sistema é fortemente dependente das condições iniciais, o sistema pode cair em um regime localmente estável oscilatório, como mostrado nas figuras [5.1](#), [5.2](#) e [5.3](#). Podemos observar nas figuras [5.2](#), [5.3](#) que a oscilação na concentração de moléculas Ig, depende da concentração de células B de uma mesma população. Isso se deve ao fato de que as moléculas Ig são produzidas pelas células B, portanto uma alta concentração de células B produz mais moléculas Ig. Já a oscilação na concentração de células T é inversa a de moléculas Ig devido ao sinal inibitório η_l (Equação [4.4](#)).

No segundo cenário, ilustrado pelas figuras [5.4](#), [5.5](#) e [5.6](#), foi utilizada uma função aleatória para calcular os valores dos coeficientes de interação. Estes coeficientes são importantes para definir o comportamento geral qualitativo do modelo. O uso de funções aleatórias nos permitem gerar um grande número de cenários.

Podemos observar na Figura [5.4](#) que um dos clones de célula T teve mais êxito na proliferação por ter recebido mais sinais estimulantes. O sinal inibitório não foi suficiente para regular o seu crescimento. Possivelmente foi uma consequência de nenhuma ou pouca interação supressiva com anticorpos inibidores. Os outros clones chegaram a

um equilíbrio dos sinais estimulatórios com os sinais inibitórios, que ilustra uma situação que ocorre com o sistema central imunológico. A Figura 5.5 mostra que um tipo de clone de células B teve mais interações estimulantes e atingiu um equilíbrio. Com base nos conceitos da teoria da rede imunológica é importante ressaltar que o tipo de clone de célula B que atinge o equilíbrio está estimulando e sendo estimulado pelo tipo de clone de célula T em equilíbrio de forma recíproca. O Ig atinge o equilíbrio porque a célula B que o produz está em equilíbrio, caso contrário, a população Ig diminuiria rapidamente como consequência da formação de complexos imunes 5.6.

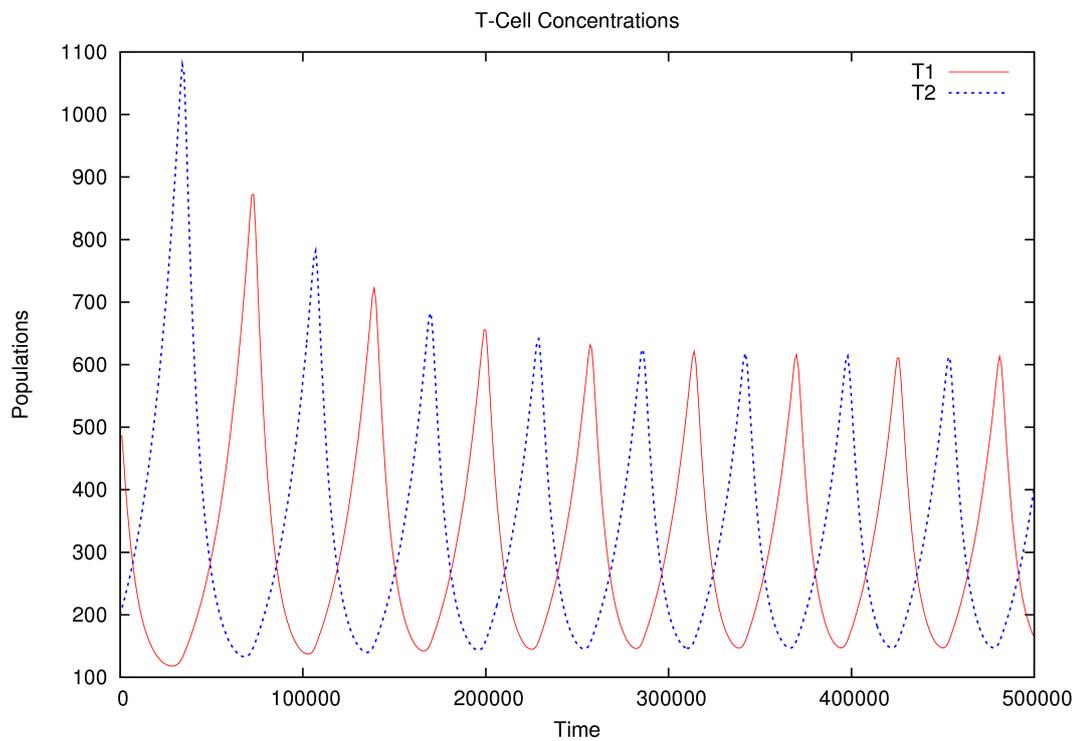


Figura 5.1: Primeiro cenário: duas células T, representadas na figura pelas curvas T1 e T2. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.

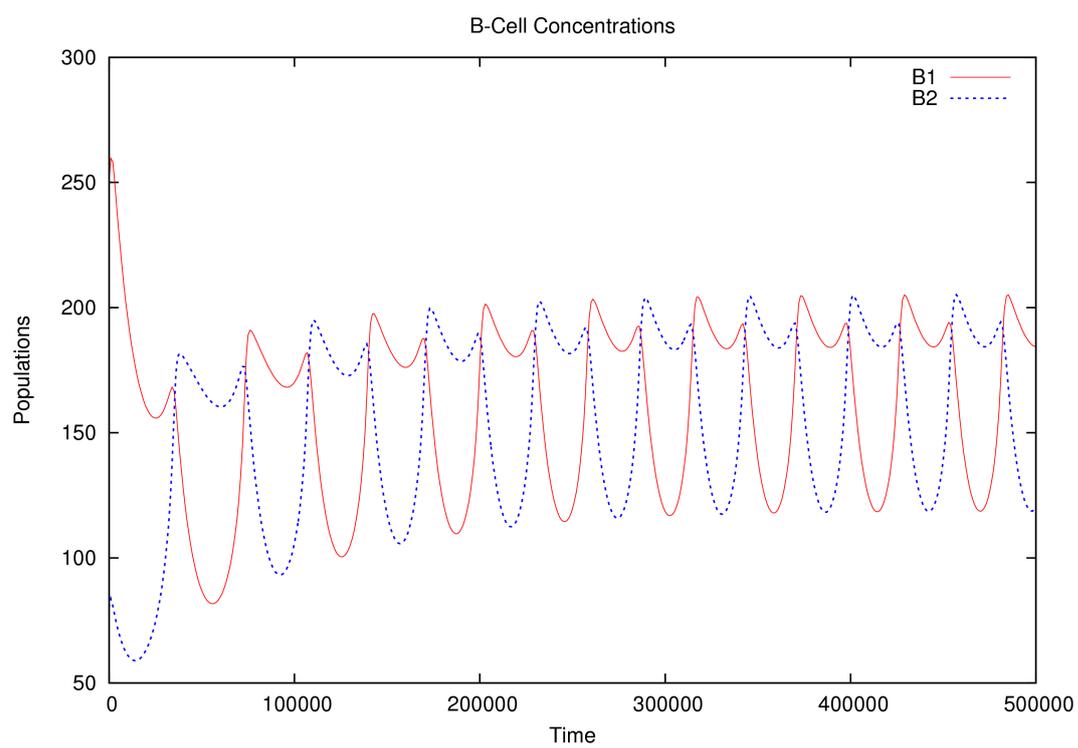


Figura 5.2: Primeiro cenário: duas células B, representadas na figura pelas curvas B1 e B2. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.

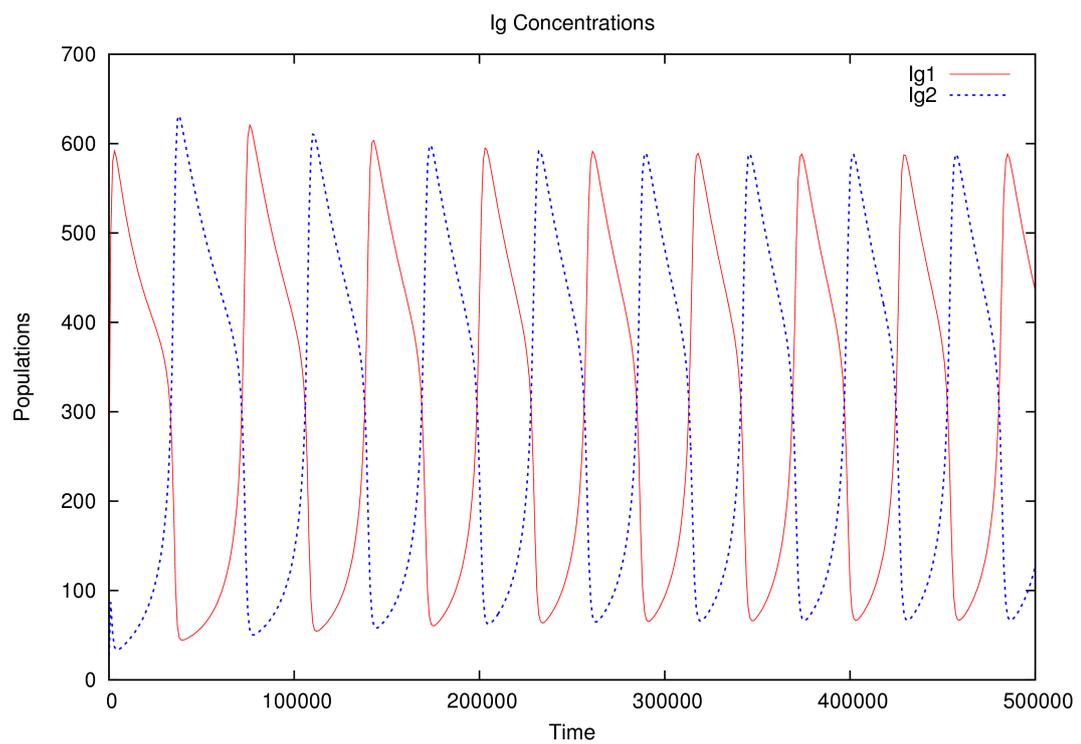


Figura 5.3: Primeiro cenário: duas moléculas Ig, representadas na figura pelas curvas Ig1 e Ig2. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.

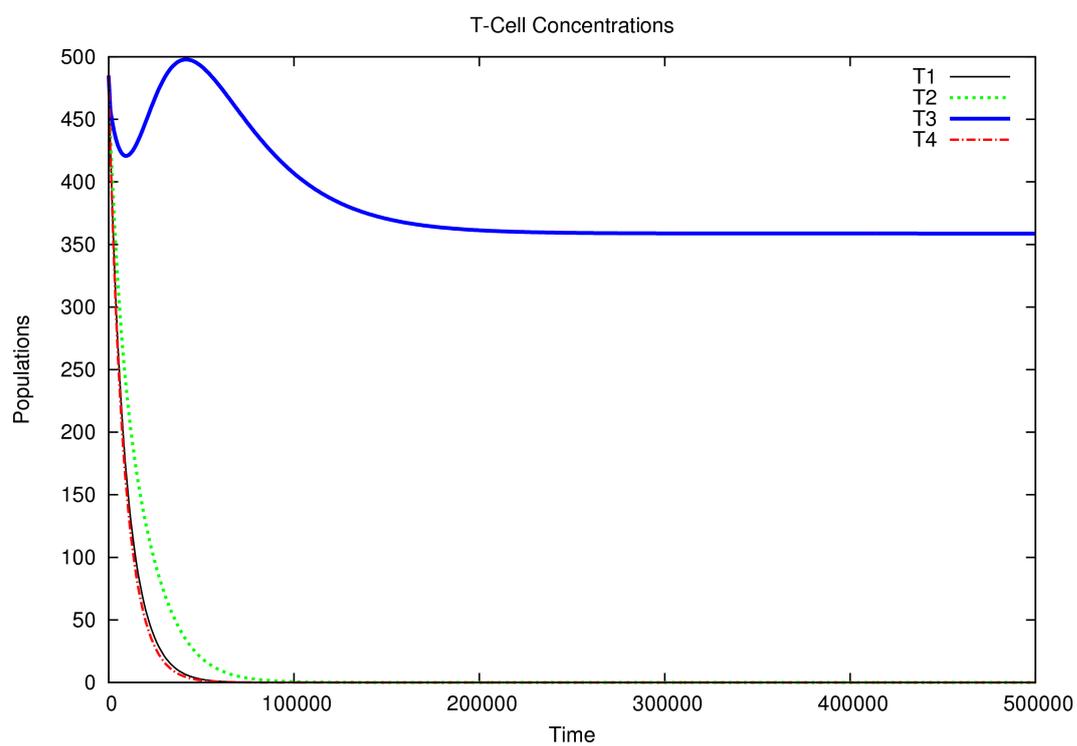


Figura 5.4: Segundo cenário: quatro células T, representadas na figura pelas curvas T1, T2, T3 e T4. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.

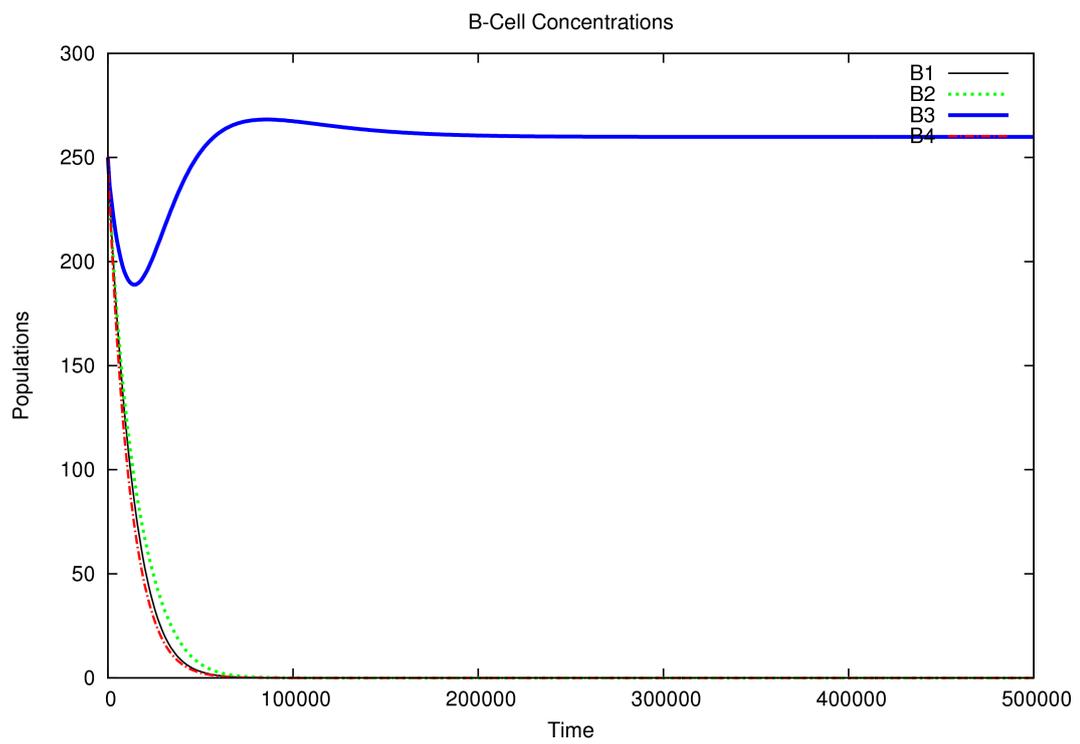


Figura 5.5: Segundo cenário: quatro células B, representadas na figura pelas curvas B1, B2, B3 e B4. O eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.

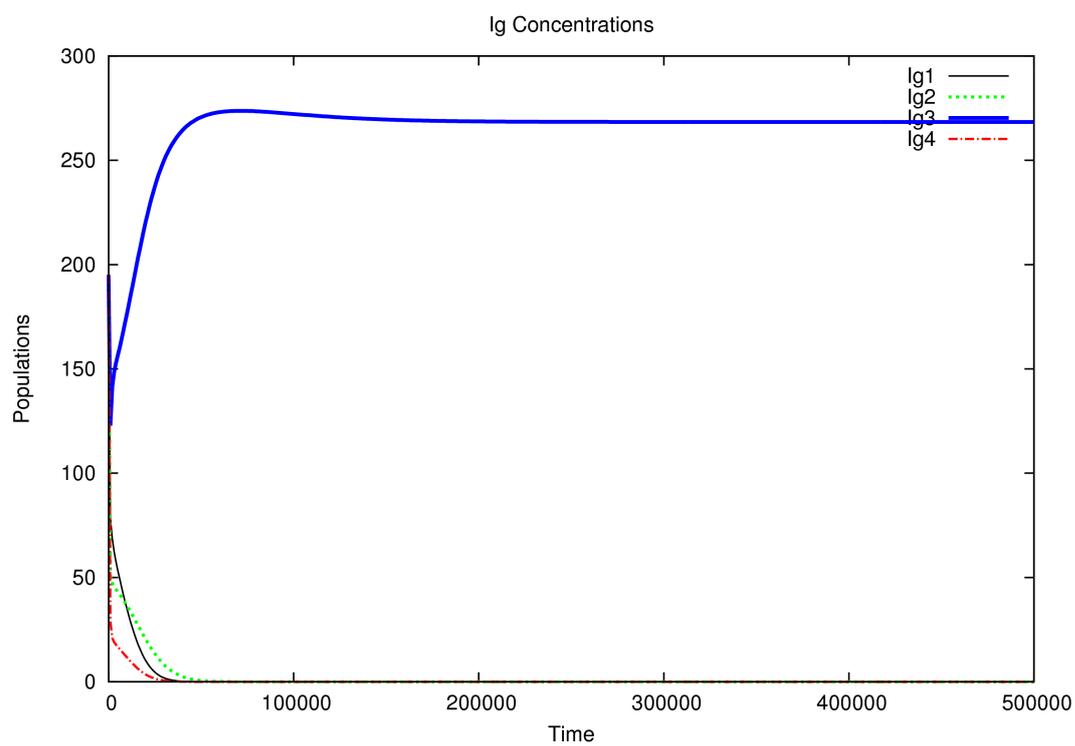


Figura 5.6: Segundo cenário: quatro moléculas Ig, representadas na figura pelas curvas Ig1, Ig2, Ig3 e Ig4. o eixo x representa o tempo e o eixo y a concentração de células.

Capítulo 6

Conclusão e Trabalhos Futuros

Neste trabalho apresentamos uma implementação de um modelo computacional estendido da interação entre células B, T e anticorpos com base na teoria da rede imunológica. Com esta versão mais geral, agora podemos simular e analisar diferentes cenários que podem ocorrer quando funções de afinidade distintas são empregadas.

Apesar de sabermos que o nosso modelo está longe de ser completo, acreditamos que completar as partes que faltam é uma missão factível. Completar nosso modelo nos permitirá simular cenários distintos com precisão.

Como trabalhos futuros, pretendemos implementar uma versão baseada na biologia da função que calcula o coeficiente de interação entre as células, já que o atualmente é uma função puramente aleatória. Nós também gostaríamos de implementar uma função para modelar a produção tímica de linfócitos.

Referências Bibliográficas

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., and Pillai, S. (2007a). *Cellular and Molecular Immunology*. Saunders/Elsevier.
- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., and Pillai, S. (2007b). *Imunologia Celular e Molecular*. Saunders/Elsevier.
- Boer, R. J. D. and Hogeweg, P. (1989). Idiotypic networks incorporating t-b cell co-operation. the conditions for percolation. *Journal of Theoretical Biology*, 139:17–38.
- Boer, R. J. D., Perelson, A. S., and Kevrekidis, I. G. (1990). A simple idiotypic network model with complex dynamics. *Chemical Eng. Science*, 45:2375–2382.
- Calenbuhr, V., Bersini, H., and Varela, F. J. (1997). Immune response towards growing and auto-antigen in an idiotypic network model. *Theory, Methods & Applications*, 30(3):1859–1864.
- Carneiro, J., Faro, J., Coutinho, A., and Stewart, J. (1996). A model of the immune network with b-t cell co-operation. i-prototypical structures and dynamics. *J. Theor. Biol.*, 182:513–529.
- Coutinho, A. (2003). A walk with francisco varela from first- to secondgeneration networks: In search of the structure, dynamics and metadynamics of an organism-centered immune system. *Biological Research*, 36(1):17–26.
- Durfee, E. (2001)). Scaling up agent coordination strategies. *Computer*, 34 7:39–46.

- Jerne, N. K. (1974). Towards a network theory of the immune system. *Ann. Immunol. Inst. Pasteur*, 125C:373–389.
- M. Wooldridge and N. Jennings (1995)). Intelligent agents: Theory and practice. *The Knowledge Engineering Review*, 2 10:115–152.
- of Health, N. I. (2003). *Understanding the Immune System How It Works*. NIH Publication.
- Pacheco, J. M. (2008). Equações diferenciais ordinárias.
- P. E. Seiden and F. Celada (1992)). *J. theor. Biology*, 158:329–357.
- Pigozzo, A. B. (2008). Estudo de simuladores do sistema imunológico humano.
- Press, W. H., Teukolsky, S., Vetterling, W., and Flannery., B. (2007). *Numerical Recipes The Art of Scientific Computing*. Hardcover, third edition edition.
- Purves, W. K., Sadava, D., Orians, G. H., and Heller, H. C. (2004). *Life: The Science of Biology*. Hardcover, 7th edition edition.
- Sodré, U. (2007). Modelos matemáticos.
- Sulzer, B. and Weisbuch, G. (1995). Idiotypic regulation of b cell differentiation. *Bulletin of Mathematical Biology*, 57(6):841–864.
- Varela, F. and Coutinho, A. (1990). Immune networks: getting on to the real thing. *Res Immunol*, 140:837–846.
- Wolfram, S. (1984). Cellular automata as models of complexity. *Nature*, 311:419–424.