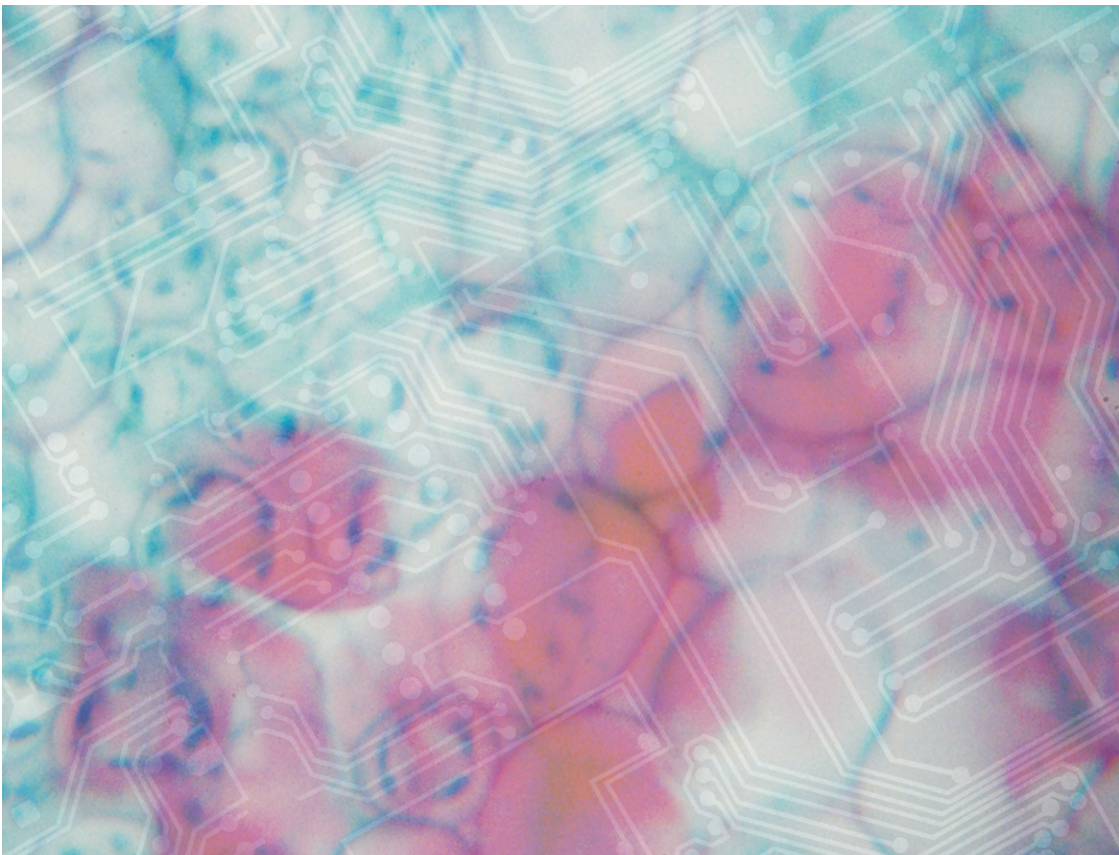


**Um Modelo Computacional para
Estudar a Influência dos
Anticorpos na Manutenção da
Memória Imunológica**



ISSN 1677-9266
dezembro, 2009

*Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Informática Agropecuária
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento*

Boletim de Pesquisa e Desenvolvimento 21

Um Modelo Computacional para Estudar a Influência dos Anticorpos na Manutenção da Memória Imunológica

*Alexandre de Castro
Carlos Frederico Fronza
Poliana Fernanda Giachetto
Domingos Alves*

Embrapa Informática Agropecuária
Campinas, SP
2009

Embrapa Informática Agropecuária

Av. André Tosello, 209 - Barão Geraldo
Caixa Postal 6041 - 13083-886 - Campinas, SP
Fone: (19) 3211-5700 - Fax: (19) 3211-5754
www.cnptia.embrapa.br
sac@cnptia.embrapa.br

Comitê de Publicações

Presidente: *Silvia Maria Fonseca Silveira Massruhá*

Membros: *Poliana Fernanda Giachetto, Roberto Hiroshi Higa, Stanley Robson de Medeiros Oliveira, Marcia Izabel Fugisawa Souza, Adriana Farah Gonzalez, Neide Makiko Furukawa, Suzilei Almeida Carneiro*

Membros suplentes: *Alexandre de Castro, Fernando Attique Máximo, Paula Regina Kuser Falcão, Maria Goretti Gurgel Praxedes*

Supervisor editorial: *Neide Makiko Furukawa, Suzilei Almeida Carneiro*

Revisor de texto: *Adriana Farah Gonzalez*

Normalização bibliográfica: *Marcia Izabel Fugisawa Souza*

Editoração eletrônica: *Neide Makiko Furukawa*

Secretária *Suzilei Almeida Carneiro*

1ª edição on-line 2009

Todos os direitos reservados.

A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte, constitui violação dos direitos autorais (Lei no 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Embrapa Informática Agropecuária

Um modelo computacional para estudar a influência dos anticorpos na manutenção da memória imunológica / Alexandre de Castro ... [et al.]. – Campinas, SP : Embrapa Informática Agropecuária, 2009.

24 p. : il. – (Boletim de pesquisa e desenvolvimento / Embrapa Informática Agropecuária ; 21)

ISSN 1677-9266

1. Modelo computacional. 2. Imunologia. 3. Memória imunológica. 4. Mutação antigênica. I. Castro, Alexandre de. II. Série.

CDD – 22nd ed.
006.3 22
571.96

Sumário

| | |
|----------------------------------|----|
| Resumo | 6 |
| Abstract | 7 |
| Introdução | 8 |
| Materiais e Métodos. | 11 |
| Resultados e Discussão | 13 |
| Conclusões | 23 |
| Referências | 23 |

Um Modelo Computacional para Estudar a Influência dos Anticorpos na Manutenção da Memória Imunológica

Alexandre de Castro¹
Carlos Frederico Fronza²
Poliana Fernanda Giachetto³
Domingos Alves⁴

Resumo

Este artigo apresenta um modelo computacional para estudar a evolução temporal do repertório clonal, incluindo populações de anticorpos. O modelo proposto também foi utilizado para estudar o comportamento da memória imunológica quando populações antigênicas são inoculadas aleatoriamente para simular um processo de mutação viral. Os resultados das simulações realizadas sugerem que um decréscimo na produção de anticorpos favorece a manutenção global da memória imunológica. O modelo aqui exposto permite representar a geração, manutenção e regulação da memória imunológica de uma forma mais completa, através de uma rede de memória, que combina as características da teoria de seleção clonal de F. M. Burnet e a hipótese de rede de N. K. Jerne, considerando somente interações idiotípicas–anti-idiotípicas.

Palavras-chave: Modelo computacional, memória imunológica, mutação antigênica.

¹ Mestre em Física, Doutorando em Informática em Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); Pesquisador da Embrapa Informática Agropecuária, acastro@cnpia.embrapa.br, +55 (19) 3211-5700

² Graduado em Sistemas de Informação, Mestrando em Informática em Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), c.fronza09@unifesp.br, +55 (11) 5576-4521

³ Doutora em Zootecnia; Pesquisadora da Embrapa Informática Agropecuária, poliana@cnpia.embrapa.br, +55 (19) 3211-5700

⁴ Doutor em Física; Professor Assistente Doutor da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade Federal de São Paulo (USP), quiron@fmrp.usp.br, +55 (16) 3602-2433.

A Computational Model to Study the Influence of Antibodies in the Maintenance of Immunologic Memory

Abstract

In this work we have considered a computational model to study the time evolution of the clonal repertoire, including the populations of antibodies. We also have studied the behavior of the immunologic memory when the antigenic populations are randomly inoculated to simulate viral mutations. Our results suggest that the decrease of the production of antibodies favors the global maintenance of immune memory. Our model allows to represent the generation, maintenance and regulation of the immune memory in a more complete way, through a network memory, combining the characteristics of F. M. Burnet's clonal selection theory and N. K. Jerne's network hypothesis, considering only idiotypic–antiidiotypic interactions.

Key-words: Computational model, immune memory, antigenic mutation.

Introdução

Nas últimas décadas, modelos têm sido amplamente utilizados para descrever sistemas biológicos, visando principalmente investigar comportamentos globais gerados por comportamentos cooperativos e coletivos.

Do ponto de vista imunológico, os modelos têm contribuído para uma melhor compreensão dos fenômenos cooperativos, ao mesmo tempo em que permitem compreender um pouco mais sobre a dinâmica de sistemas fora do equilíbrio.

Atualmente, os modelos existentes para simular o comportamento do sistema imunológico têm sido, principalmente, baseados em equações diferenciais, autômatos celulares e mapas acoplados. Processos e mecanismos do sistema imune natural estão sendo utilizados cada vez mais, também, para o desenvolvimento de novas ferramentas computacionais (ASSARSSON et al., 2007; CASTIGLIONE; PICCOLI, 2007; RIBEIRO et al., 2008; CASTRO, 2006, 2007; CASTRO; ALVES, 2009; LAGRECA et al., 2001; PERELSON; WEISBUCH, 1997; LUNDEGAARD et al., 2007).

Em contrapartida, formalizar matematicamente o funcionamento do sistema imune é fundamental para reproduzir, *in silico*, algumas de suas principais características e habilidades biológicas, como capacidade de reconhecimento de padrões e de processamento de informação, adaptação, aprendizado, memória, auto-organização e cognição (PERELSON; WEISBUCH, 1997; LUNDEGAARD et al., 2007).

Dentro desse cenário, em 2000, foi proposto por Lagreca et al. (2001) um modelo que utiliza técnicas de multi-spin coding e solução iterativa de equações de evolução (mapas acoplados) possibilitando o tratamento global de um sistema de altas dimensões. As autoras mostraram que o modelo é capaz de armazenar a informação de antígenos forasteiros aos quais o sistema imunológico foi previamente exposto. Entretanto, os resultados obtidos por Lagreca et al. (2001) para a evolução temporal dos clones, englobam somente as células B, não considerando as populações de anticorpos solúveis no sangue.

Neste trabalho é apresentado um modelo computacional baseado em Castro (2006, 2007), Castro e Alves (2009), desenvolvido para simular o comportamento do sistema imunológico, considerando mecanismos

estruturais de regulação que não foram contemplados no modelo simplificado proposto por Lagreca et al. (2001). Em nossa abordagem consideramos não somente os anticorpos ligados à superfície das células B (receptores de superfície), mas também as populações de anticorpos solúveis no sangue (anticorpos secretado por células B maduras), tornando este nosso modelo mais próximo do comportamento real do sistema imunológico.

Breve introdução ao sistema imunológico

Compreender melhor o sistema de defesa dos mamíferos é de fundamental importância para a cura de inúmeras doenças.

Como os microrganismos apresentam-se de formas muito diferentes, há necessidade de uma ampla variedade de respostas imunológicas para controlar cada tipo de infecção. As respostas imunológicas são mediadas principalmente pelos linfócitos B e T – responsáveis pelo reconhecimento específico dos antígenos (moléculas estranhas ao organismo capazes de serem reconhecidas pelo sistema imunológico) - e por moléculas solúveis que estes linfócitos B secretam, os anticorpos (PERELSON; WEISBUCH, 1997; ROITT et al., 1998).

De maneira geral, o sistema imunológico adaptativo deve apresentar os estados "virgem", "imune" e "tolerante" e pode apresentar limites de memorização. No estado "virgem" as populações de linfócitos estão todas em um nível muito baixo, ou seja, com valores da ordem das quantidades produzidas aleatoriamente pela medula óssea. No estado "imune" a população de células B que reconhece especificamente um tipo de antígeno permanece em um determinado nível, mesmo após a supressão deste antígeno. Já no estado "tolerante" as populações de anticorpos e de células B não respondem à apresentação de antígenos ou de autoantígenos (proteínas do próprio organismo do indivíduo). Entretanto, pode existir uma seleção positiva de células B naturalmente auto-reativas, indicando a existência de um subconjunto de linfócitos B sujeitos à auto-reatividade (PERELSON; WEISBUCH, 1997; ROITT et al., 1998).

Dentre os milhões de tipos de linfócitos B do organismo, cada qual com seu anticorpo específico preso à membrana, apenas aqueles que reconhecem um antígeno específico são estimulados. Quando isso ocorre, o linfócito B multiplica-se, originando uma linhagem de células (clones) capaz de produzir anticorpos específicos contra o antígeno que induziu sua multiplicação.

Os anticorpos produzidos por um linfócito B maduro – conhecido como plasmócito – são liberados em grande quantidade no sangue. A multiplicação continua enquanto houver antígenos capazes de ativá-los. À medida que um determinado tipo de antígeno vai sendo eliminado do corpo, o número de linfócitos especializados em combatê-lo também diminui. Entretanto, uma pequena população desses linfócitos permanece no organismo pelo resto da vida do indivíduo, constituindo o que se denomina memória imunológica. Durante a evolução do sistema imunológico, um organismo encontra um dado antígeno repetidas vezes. A eficiência da resposta adaptativa a encontros secundários pode ser consideravelmente aumentada através do armazenamento de populações de células produtoras de anticorpos com alta afinidade àquele antígeno, denominadas de células de memória. Ao invés de “partir do começo” toda vez que um dado estímulo antigênico é apresentado, essa estratégia garante que a velocidade e eficiência da resposta imunológica se aperfeiçoe após cada infecção (PERELSON; WEISBUCH, 1997; ROITT et al., 1998).

Para compreender esse processo, foram desenvolvidas duas teorias fundamentais para a memória imune. A primeira considera que, depois da expansão das células B, ocorre a formação de células de plasma e células de memória. Segundo Burnet (1959), estas células de memória seriam células remanescentes de uma resposta imunológica que, supostamente, sobrevivem até o fim da vida do indivíduo –portanto com vida mais longa que as outras células do organismo.

A segunda teoria, devida a Jerne (1974), considera que o sistema imune apresenta memória e capacidade de resposta para uma segunda invasão do mesmo antígeno, como uma auto-organização do sistema, permitindo a formação de populações celulares que perduram por muito tempo. Ou seja, este autor teoriza que são as populações que sobrevivem, e não apenas um tipo específico de célula com tempo de vida mais longo do que as outras células do organismo.

Nesse contexto, o modelo aqui exposto permite representar a geração, manutenção e regulação da memória imunológica de uma forma mais completa, através de uma rede de memória, que combina as características da teoria de seleção clonal de Burnet e a hipótese de rede de Jerne, considerando somente interações idiotípicas–anti-idiotípicas (BURNET, 1959; JERNE, 1974).

Materiais e Métodos

Neste trabalho, os receptores moleculares das células B são representados através de *bit-strings* com diversidade de 2^B , onde B é o número de *bits* no *string* (LAGRECA et al., 2001; PERELSON; WEISBUCH, 1997). Os componentes individuais do sistema imunológico representados no modelo são as células B, os anticorpos e os antígenos. As células B (clones) são caracterizadas por seu receptor de superfície e modeladas por um *string* binário.

O epitopo – porções de um antígeno que podem ser ligados pelos receptores das células B (BCR) – também são representados por *bit-strings*. Os anticorpos possuem receptores (paratopos) (PERELSON; WEISBUCH, 1997) que são representados pelo mesmo *bit-string* que modela o BCR da célula B que os produziram.

Cada *string* (forma) é associado a um inteiro s ($0 \leq s \leq M = 2^B - 1$) que representa cada um dos clones, antígenos ou anticorpos. A forma complementar de s é obtida por $\bar{s} = M - s$, e a evolução temporal das concentrações das várias populações é obtida como uma função das variáveis inteiras s e t , através de iteração direta.

As equações que descrevem o comportamento das populações clonais $y(\sigma, t)$ (número total normalizado de clones) são calculadas através de um processo iterativo, para diferentes parâmetros e condições de iniciais:

$$y(\sigma, t + 1) = (1 - y(\sigma, t)) X$$

$$\left\{ m + (1 - d) y(\sigma, t) + b \frac{y(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t) \right\}, \quad (1)$$

com as formas complementares incluídas no termo $\zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t)$,

$$\zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t) = (1 - a_h) y(\bar{\sigma}, t) + y_F(\bar{\sigma}, t) + y_A(\bar{\sigma}, t) + a_{h, B} y(\bar{\sigma}, t) + y_F(\bar{\sigma}, t) + y_A(\bar{\sigma}, t)$$

Nestas equações, $y_A(\sigma, t)$ e $y_F(\sigma, t)$ são, respectivamente, as populações de anticorpos e antígenos; b é a taxa de proliferação das células B; $\bar{\sigma}$ e $\bar{\sigma}_i$ são as formas complementares de σ , e dos B vizinhos mais próximos no hipercubo (com o i -ésimo *bit* invertido). O primeiro termo (m), dentro da chave na equação 1, representa a produção de células pela medula óssea e é uma variável estocástica. Este termo é pequeno, porém não nulo. O

segundo termo na chave descreve as populações que sobrevivem à morte natural (d), e o terceiro termo representa a proliferação clonal devido à interação com formas complementares (outros clones, antígenos ou anticorpos). O parâmetro a_h é a conectividade relativa entre um determinado *bit-string* e a vizinhança da sua imagem ou forma complementar. Quando $a_h = 0,0$, somente formas complementares perfeitas são permitidas. Quando $a_h = 0,5$, um *string* pode reconhecer igualmente sua imagem e seus primeiros vizinhos.

O fator $y_{tot}(t)$ é expresso por:

$$y_{tot}(t) = y(\sigma, t) + y_F(\sigma, t) + y_A(\sigma, t) \quad (2)$$

A evolução temporal dos antígenos é determinada por:

$$y_F(\sigma, t + 1) = y_F(\sigma, t) - k \frac{y_F(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \times \left\{ (1 - a_h) y(\bar{\sigma}, t) + y_A(\bar{\sigma}, t) + a_h \sum_{i=1}^B y(\bar{\sigma}_i, t) + y_A(\bar{\sigma}_i, t) \right\} \quad (3)$$

onde k é a rapidez com que populações de antígenos ou anticorpos decaem a zero, ou seja, a taxa de remoção dos antígenos devido a interações com as populações de células B e de anticorpos.

A população de anticorpos é descrita por um grupo de 2^B variáveis, definidas num hipercubo B -dimensional, interagindo com as populações antigénicas:

$$y_A(\sigma, t + 1) = y_A(\sigma, t) + b_A \frac{y(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \times \left\{ (1 - a_h) y_F(\sigma, t) + a_h y_F(\sigma_i, t) - k \frac{y_A(\sigma, t)}{y_{tot}(t)} \zeta_{ai}(\bar{\sigma}, t) \right\}, \quad (4)$$

onde a contribuição das formas complementares $\zeta_{ai}(\bar{\sigma}, t)$ é novamente incluída no último termo, b_A é a taxa de proliferação de anticorpos, e k é a taxa de remoção de anticorpos, que mede suas interações com as outras populações.

As populações de anticorpos $y_A(\sigma, t)$ (que representam o número total de anticorpos) dependem da dose de antígenos inoculada. Os fatores

$\frac{y_F(\sigma, t)}{y_{tot}(t)}$ e $\frac{y_A(\sigma, t)}{y_{tot}(t)}$ são os responsáveis pelo controle e decaimento das populações de antígenos e de anticorpos, enquanto o fator $\frac{y(\sigma, t)}{y_{tot}(t)}$ é o

correspondente fator de acumulação das populações de clones, na formação da memória imunológica. A população clonal $y(\sigma, t)$ (número total normalizado de clones) pode variar desde o valor produzido pela medula óssea (m) até seu valor máximo (em nosso modelo, a unidade), já que o fator de Verhulst limita seu crescimento.

O fator de Verhulst (LAGRECA et al., 2001) produz um controle local das populações de clones (células B), considerando os vários mecanismos de regulação. Entretanto, as populações de células B são fortemente afetadas pelas populações de anticorpos solúveis no sangue (ROITT et al., 1998). Esta é a razão que nos leva a incluir o termo $\zeta_{ah}(\bar{\sigma}, t)$ como uma contribuição extra no conjunto de mapas acoplados anteriormente proposto por Lagreca et al. (2001).

Para estudar mais adequadamente a evolução temporal dos componentes do sistema imune, definimos clone como sendo somente um conjunto de células B. Assim, a população de anticorpo é tratada separadamente no presente modelo.

As equações 1 a 4 formam um conjunto de mapas acoplados que descrevem as principais interações do sistema imunológico entre entidades que interagem através de conexões do tipo “chave-fechadura”, ou seja, entidades que especificamente se reconhecem entre si. Este conjunto de equações é resolvido iterativamente, considerando-se diferentes condições iniciais (OLIVEIRA, 1991).

Resultados e Discussão

As simulações executadas nesse trabalho mostraram a geração, manutenção e os mecanismos de regulação da memória imunológica, assim como a diferenciação celular, através de interações idiotípicas–anti-idiotípicas, que combinam as características de teoria da seleção clonal e a teoria da rede imunológica.

Para mostrar a extensão da validade do modelo, são apresentados os resultados para algumas simulações. Nelas são reproduzidas experiências

de imunização, nas quais os vários antígenos, com concentrações fixas, são introduzidos no organismo a cada 1000 passos, a fim de estimular a resposta imune. Quando um novo antígeno é introduzido, sua interação com todos os outros componentes no sistema é obtida através de um gerador de números aleatórios.

O comprimento do *bit-string* B foi fixado em 12, correspondendo a um repertório potencial de 4096 células e receptores distintos. Foram ministradas injeções de diferentes antígenos, em intervalos temporais, correspondendo a um período da vida, ou a toda vida do indivíduo.

Nas simulações foi considerado o valor $d = 0,99$ para a taxa de morte natural das células (apoptose), e a taxa de proliferação dos clones e anticorpos, como sendo 2 e 100, respectivamente. Para o parâmetro de conectividade a_n , foi escolhido o valor 0,01; e a taxa de remoção de antígenos e remoção de anticorpos (k) foi fixada em 0,1, fazendo com que a cada intervalo de 1000 passos temporais, as populações de antígenos e anticorpos desapareçam antes do próximo antígeno ser inoculado.

Em cada inoculação, foi utilizada a mesma semente (*seed*) para o gerador de números aleatórios, de forma que os diferentes antígenos são inoculados na mesma ordem em todas as simulações. Várias simulações foram realizadas, com doses de antígeno variando entre 0,0001 a 1,5.

A seguir, serão mostrados os resultados de algumas simulações, com especial ênfase a dois valores intermediários para as doses – 0,08 e 0,10 – na região de abrangência das simulações. Embora bastante próximos, esses valores apresentam resultados distintos para a memória imunológica. Pequenas alterações nas condições iniciais do sistema afetam bastante a evolução, mostrando que a modelagem do sistema imunológico, através de mapas acoplados não lineares, representa uma boa reprodução de um sistema biológico complexo, como é o caso da memória imunológica. Os resultados para doses nos limites extremos, com comportamentos peculiares, serão tratados na sequência deste trabalho.

A Figura 1 mostra a evolução temporal da primeira população clonal que reconhece o primeiro antígeno inoculado: (a) com a adição de populações de anticorpos, e (b) sem considerar anticorpos no conjunto de mapas acoplados. A adição de anticorpos no sistema não origina uma perturbação local considerável, porém as Figuras 1 a 3 demonstram que a adição de anticorpos altera a capacidade global da memória imunológica, para diferentes concentrações antigênicas.

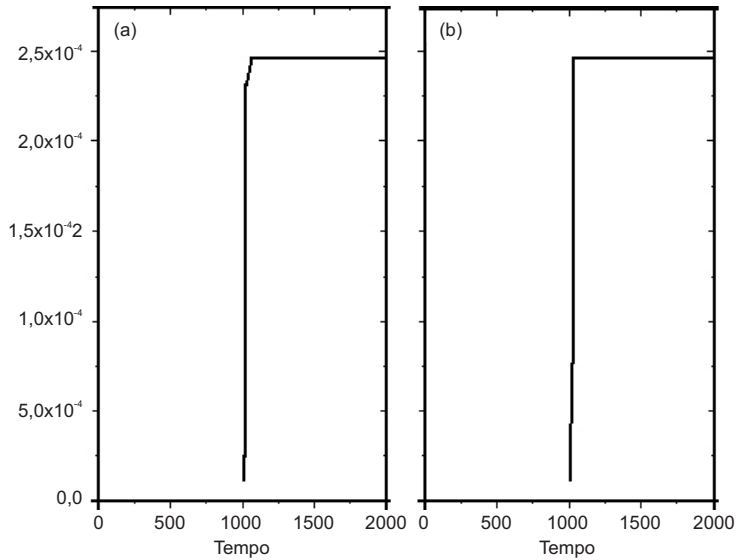


Figura 1. Evolução temporal da primeira população clonal que reconhece o primeiro antígeno inoculado com (a) adição de populações de anticorpos e (b) sem populações de anticorpos.

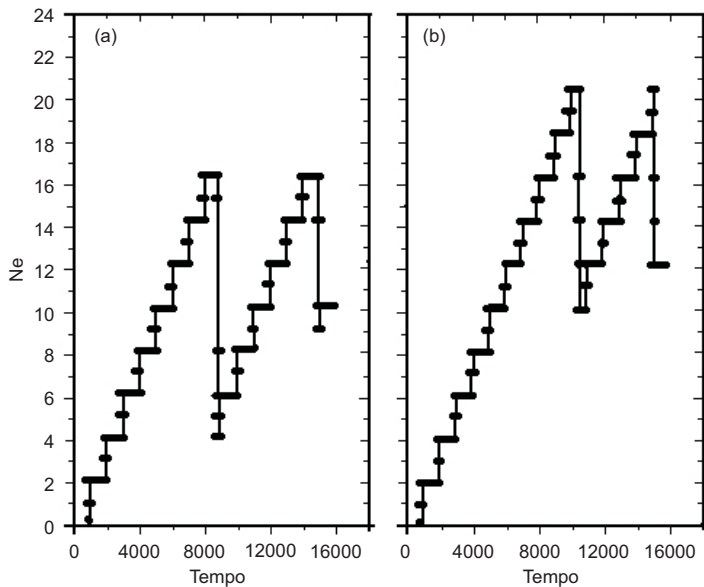


Figura 2. Capacidade de memória, para a concentração de antígenos igual a 0,08: (a) com a adição de populações de anticorpos, e (b) sem anticorpos.

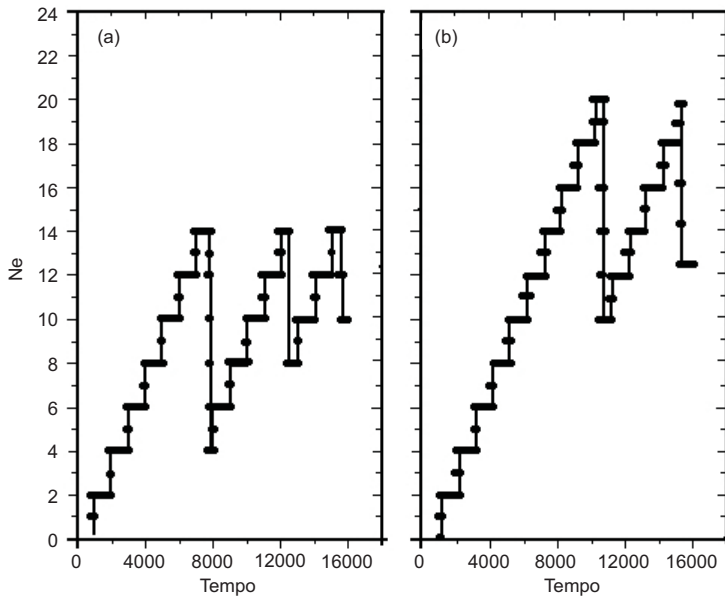


Figura 3. Capacidade de memória, para a concentração de antígenos igual a 0,10: (a) com a adição de populações de anticorpos, e (b) sem anticorpos.

Os resultados obtidos sem a presença do termo referentes aos anticorpos, Figura 1(b), correspondem ao modelo simplificado de Lagrecá et al. (2001), onde os anticorpos solúveis no sangue não são considerados.

Nas figuras 1 e 2 a capacidade de memória é representada, considerando-se o sistema com ou sem a presença de anticorpos. Para ambas as concentrações de antígeno – 0,08 e 0,10 –, quando as populações de anticorpos são consideradas (Figuras 1(a) e 2(a)), a capacidade da rede de memória imunológica é menor que na ausência de populações de anticorpos (Figuras 1(b) e 2(b)).

Na Figura 4, com alta dosagem antigênica, é possível perceber claramente que quanto maior taxa de proliferação de anticorpos, menor é a capacidade da rede. Na ausência de um modelo específico para os anticorpos, as populações alcançam níveis mais elevados.

Levando-se em conta que as populações de anticorpos solúveis no sangue auxiliam na regulação da diferenciação das células B, podemos inferir dos resultados não somente o papel importante dos anticorpos no mecanismo

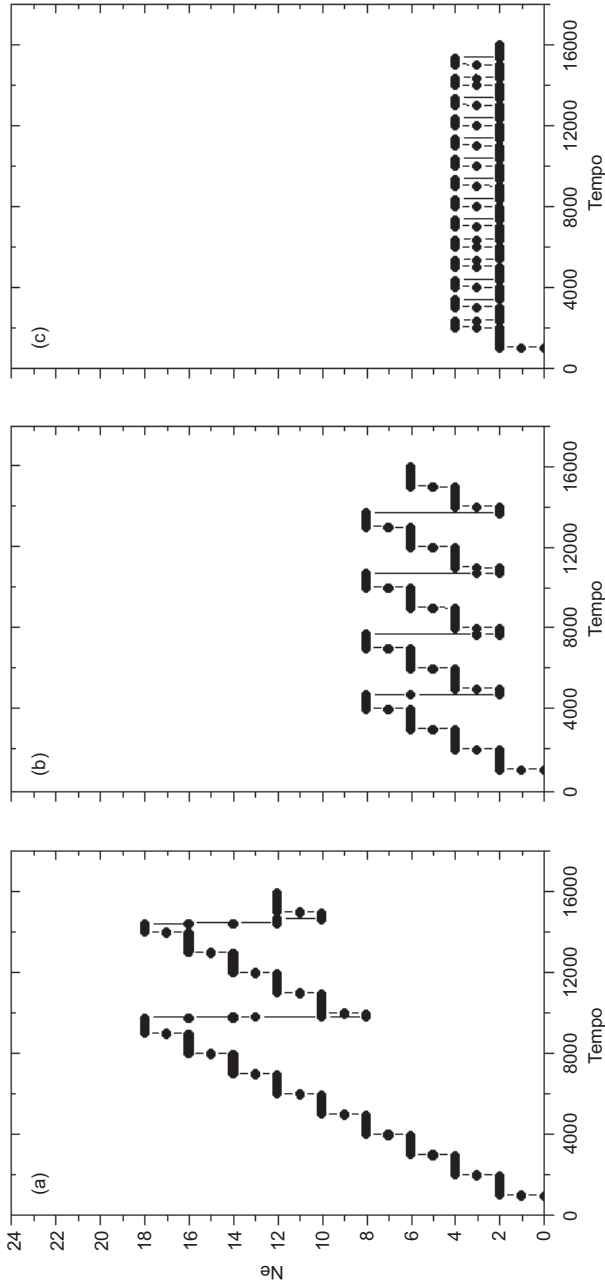


Figura 4. Capacidade de memória, para a concentração de antígenos igual a 1,0: (a) sem a adição de populações de anticorpos, (b) com taxa de proliferação de anticorpos igual a 100 e (c) com a proliferação de anticorpos igual a 5000.

de regulação da proliferação das células B, mas, também, na manutenção da memória imunológica.

A diminuição na quantidade de populações ativas pode ser explicada pela interação entre anticorpos e células B, o que está de acordo com a teoria da rede imunológica. Os resultados sugerem que, apesar de favorecer o combate a infecções, a alta produção de anticorpos pode destruir as populações clonais de memória produzidas por infecções prévias.

Através do modelo dinâmico proposto, é possível reproduzir *in maquina*, experimentos para estudar o comportamento do sistema frente à mutação antigênica. Utilizando 10 amostras que representam organismos com as mesmas condições iniciais, as várias populações de antígenos são inoculadas com concentrações fixadas em 0,1 e injetadas a cada intervalo de 1000 passos temporais. Quando um novo antígeno é introduzido, suas interações (conexões) com todos os outros componentes no sistema são obtidas de acordo com um gerador de números aleatórios. Alterando-se a semente do gerador de números aleatórios, os *bits* nas *bit-strings* são alterados (invertidos) e, como as *bit-strings* representam a variabilidade antigênica, as alterações de bits, conseqüentemente, representam as respectivas mutações.

Para estudar o comportamento do sistema frente à mutação, fixamos em 350, 250 e 110 o número de injeções de diferentes antígenos mutados. Foram considerados os mesmos valores dos parâmetros utilizados anteriormente, ou seja, a taxa de apoptose ou morte natural da célula $d = 0,99$, a taxa de proliferação clonal igual a 2,0 e a taxa de proliferação dos anticorpos igual a 100. O parâmetro de conectividade a_h foi considerado igual a 0,01 e o termo de medula óssea m foi fixado em 10^{-7} .

A Figura 5 mostra a média do tempo de vida das populações clonais que especificamente reconheceram os antígenos mutados, considerando 350, 250 e 110 injeções. As médias, calculadas sobre as 10 amostras, indicam que, aparentemente, as primeiras populações tendem a sobreviver mais do que as outras, independentemente do número de inoculações.

Entretanto, na Figura 6(a)-(j) é possível visualizar o comportamento de cada uma das 10 amostras separadamente, quando administramos, *in maquina*, 110 injeções. Percebe-se claramente, de acordo com a Figura 6, que não podemos afirmar que a primeira população clonal perdura por mais tempo do que as populações que posteriormente reconheceram outros antígenos, já que as simulações indicaram que somente em 2 amostras a primeira população clonal sobreviveu por um longo intervalo de tempo (Figura 6(b) e (h)). É importante salientar que

essa discrepância entre os resultados das Figuras 5 e 6 é devido ao fato de que em duas amostras o tempo de vida da primeira população clonal excitada foi longo, logo, a média aritmética simples foi alta – mesmo que em outras amostras as primeiras populações clonais não tenham sobrevivido por um longo período. Considerando o resultado mostrado na Figura 6, é possível observar que o valor mais provável não é a primeira população. Destes resultados obtidos em nossas simulações, a partir do modelo proposto, podemos concluir que é impossível identificar quais populações clonais sobreviverão, pois os comportamentos são

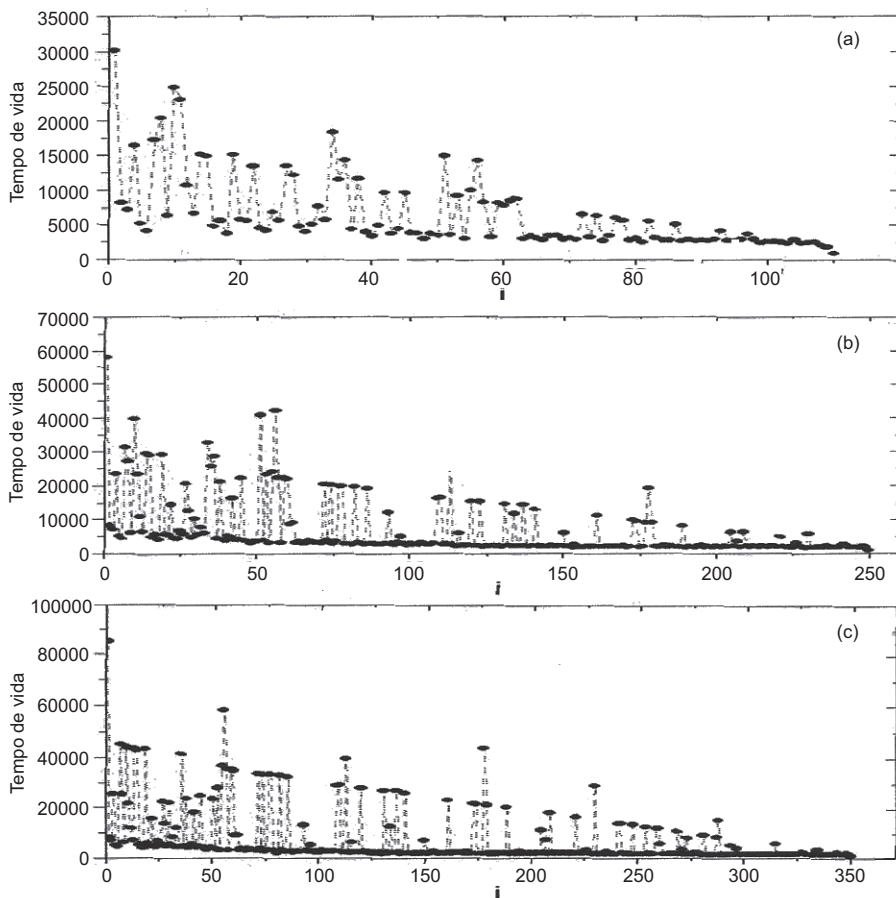


Figura 5. Média do tempo de vida das populações que reconhecem os antígenos, para (a) 350, (b) 250 e (c) 110 inoculações.

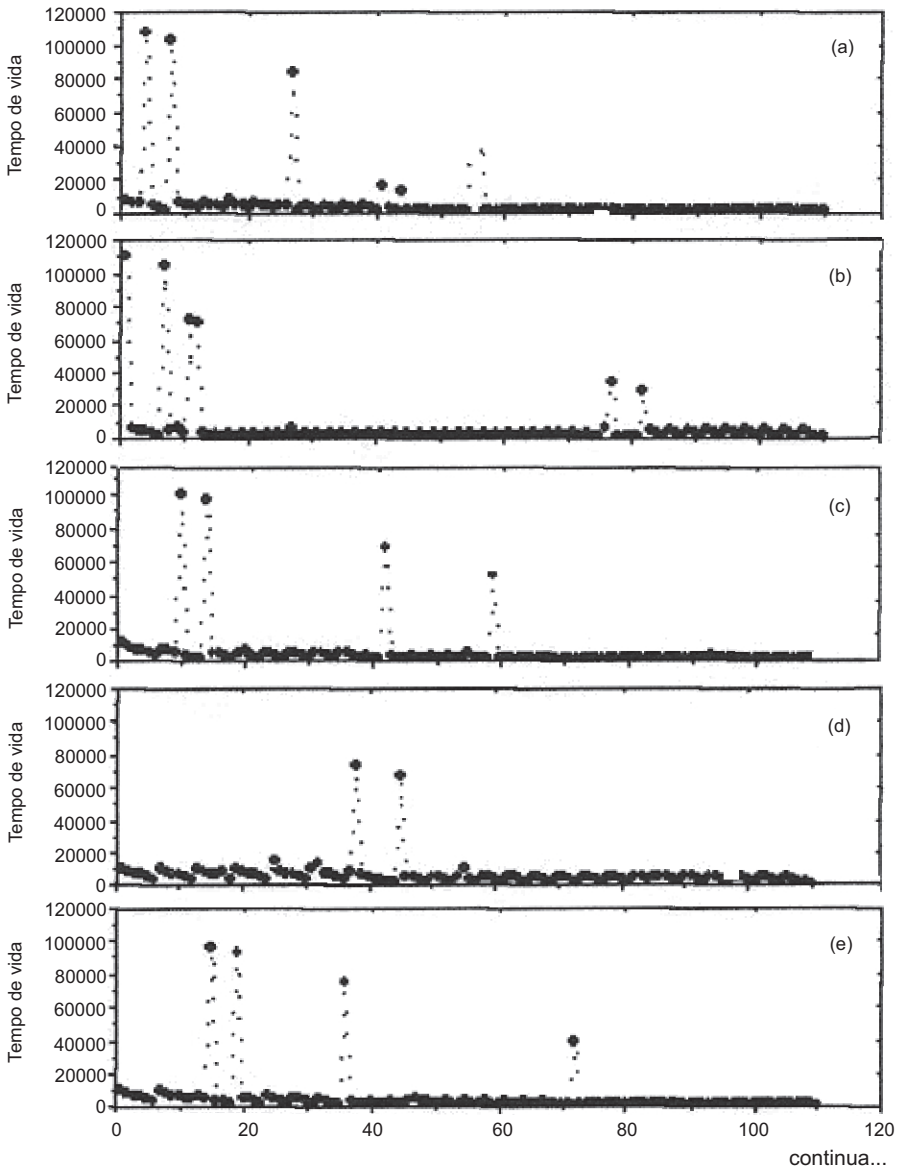


Figura. 6. Tempo de vida das populações clonais em cada amostra para 110 inoculações antigênicas.

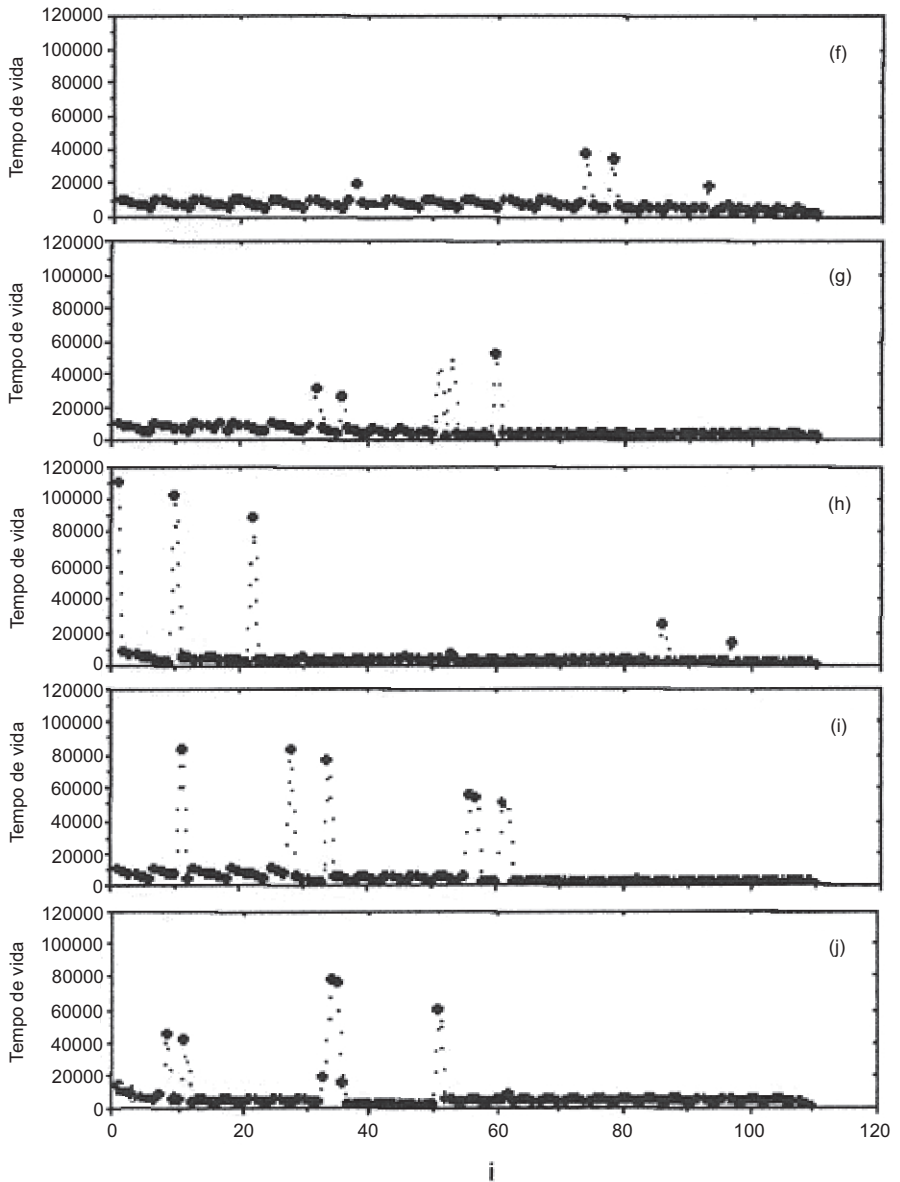


Figura. 6. Continuação.

completamente aleatórios, o que já era esperado em se tratando de sistemas não lineares – resultados semelhantes para a hipótese de randomicidade da memória também foram obtidos em trabalhos recentes (TARLINTON et. al., 2008; CASTRO, 2006, 2007; CASTRO; ALVES, 2009).

O conjunto de resultados também mostra que, apesar do comportamento da memória ser aleatório, quanto menor a produção de anticorpos solúveis, maior a duração das imunizações. Ou seja, não podemos prever a duração das imunizações, contudo, durarão mais quanto menor a produção de anticorpos (CASTRO, 2006, 2007; CASTRO; ALVES, 2009).

Em estudos anteriores, sugerimos que não é possível determinar com precisão a duração da memória (CASTRO, 2007), no entanto, nossos resultados têm mostrado que a diminuição na produção de anticorpos pode propiciar uma maior durabilidade para as imunizações (CASTRO, 2006). Estes resultados podem ser biologicamente importantes, pois sugerem uma estratégia para dar maior durabilidade às vacinas

Nossas simulações também têm indicado que, além da influência das populações de anticorpos solúveis, outro fator que pode ser decisivo para a durabilidade da memória imunológica é a mutação antigênica das populações virais. Neste trabalho nós mostramos que a vida útil da memória clonal não é aleatória, mas a variabilidade antigênica do qual elas dependem origina uma aparente randomicidade para a vida das células B de memória.

Também, ainda em estruturação, estamos considerando os resultados apresentados pelo presente modelo para desenvolver uma interface amigável ao usuário que permita a simulação das principais interações imunológicas sem que seja necessária a inclusão de condições iniciais ou de contorno diretamente no código. Nesse sentido, estamos modulando o conjunto de mapas acoplados através do simulador MicroCASim (FURLAN et al., 2006) que possibilita a visualização dinâmica do sistema em um contexto de laboratório virtual. A implementação do modelo proposto nesse trabalho juntamente com o ambiente MicroCASim, certamente, poderá auxiliar em uma melhor compreensão do sistema, além de propiciar a experimentação de um número maior de interações por um número maior de usuários, considerando-se diferentes repertórios imunológicos.

Conclusões

1. Neste artigo apresentamos resultados *in silico* que sugerem uma forte influência das populações de anticorpos solúveis sobre a memória imunológica;
2. Nossos resultados também sugerem que um outro fator importante para a durabilidade da memória imunológica, e conseqüentemente das vacinas, é a mutação antigênica.

Referências

ASSARSSON, E.; SIDNEY, J.; OSEROFF, C.; PASQUETTO, V.; BUI, H. H.; FRAHM, N.; BRANDER, C.; PETERS, B.; GREV, H.; SETTE, A. A quantitative analysis of the variables affecting the repertoire of T cell specificities recognized after vaccinia virus infection. *J. Immunol.*, v. 178, n. 12, p. 7890–7901, June, 2007.

BURNET, F. M. The clonal selection theory of acquired immunity. Nashville: Vanderbilt University Press, 1959. 208 p.

CASTIGLIONE, F.; PICCOLI, B. Cancer immunotherapy, mathematical modeling and optimal control. *J. Theor. Biol.*, v. 247, n. 4, p. 723–732, Aug. 2007.

CASTRO, A. de. *Antibodies production and the maintenance of the immunological memory*. Eur. Phys. J. Appl. Phys., v. 33, n. 2, p. 147–150, 2006.

CASTRO, A. de. *Random behaviors in the process of immunological memory*. Simulation Modelling Practice and Theory, v. 15, n. 7, p. 831–846, Aug. 2007.

CASTRO, A. de; ALVES, D. Viral mutation and its influence in the time evolution of the immunizations. Eur. Phys. J. Appl. Phys., v. 47, n. 3, p. 31401-31406, 2009.

FURLAN, L. B.; GAGLIARDI, H. F.; SILVA, F. A. B.; PISA, I. T.; ALVES, D. *MicroCASim: an automata network simulator applied to the competition between microparasites and host immune response*. In: ALEXANDROV, V. N. et al. (Ed.). International Conference on Computational Science 2006. Berlin: Springer-Verlag, 2006. Part 1, p. 1005-1008.

JERNE, N. K. *Towards a network theory of the immune system*. Annales d'immunologie, v. 125C, n. 1-2, p. 373-389, Jan. 1974.

LAGRECA, M. C.; ALMEIDA, R. M. C.; SANTOS, R. M. S. dos. *A dynamical model for the immune repertoire*. Physica A: Statistical Mechanics and its Applications, v. 289, n. 1-2, p. 191-207, Jan. 2001.

LUNDEGAARD, C.; LUND, O.; KESMIR, C.; BRUNAK S.; NIELSEN M. *Modeling the adaptive immune system: predictions and simulations*. Bioinformatics, v. 23, n. 24, p. 3265–3275, Nov. 2007.

OLIVEIRA, P. M. C. de. *Computing boolean statistical models*. Singapore: World Scientific, 1991. 130 p.

PERELSON, A. S.; WEISBUCH, G. *Immunology for physicists*. *Reviews of Modern Physics*, v. 69, n. 4, p. 1219-1267, Oct. 1997.

RIBEIRO, L. C.; DICKMAN, R.; BERNARDES, A. T. Global analysis of the immune response. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*, v. 387, n. 24, p. 6137-6150, Oct. 2008.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. *Immunology*. 4th. ed. New York: Mosby-Year Book, 1998.

TARLINTON, D.; RADBRUCH, A.; HIEPE, F.; DÖRNER, T. *Plasma cell differentiation and survival*. *Current Opinion in Immunology*, v. 20, n. 2, p.162–169, Apr. 2008.



Informática Agropecuária

Ministério da
Agricultura, Pecuária
e Abastecimento

