

Imunologia da sepse: investigação por meio de simulação computacional com sistemas multiagentes

Flávio Oliveira de Sousa¹, Alcione de Paiva Oliveira¹, Andréia Patrícia Gomes², Carlos Antonio Bastos¹, Maurílio de A. Possi¹, Luiz A. Santana², Fábio Ribeiro Cerqueira², Maria Goreti de A. Oliveira², Rodrigo Siqueira-Batista²

¹Departamento de Informática, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
CEP 36570-000 – Viçosa – MG – Brasil

²Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV)
CEP 36570-000 – Viçosa – MG – Brasil

{alcione, andreiapgomes, carlosantoniobastos, flavio7co@gmail.com, maurilio.possi, frcerqueira}@gmail.com, {luizsantana, malmeida}@ufv.br, rsiqueirabatista@yahoo.com.br

Abstract. *From the public health and clinical point of view, sepsis is an extremely important infectious complication and its pathophysiology mechanisms are not fully elucidated. This article argues that Multiagent Systems are suitable to help elucidate the problem and that it is possible to carry out simulations that can be used in the observation of emergent behaviors, enabling a better understanding of the disease.*

Resumo. *Do ponto de vista da clínica e da saúde pública a sepse é uma complicação infecciosa extremamente importante e seus mecanismos fisiopatológicos não estão completamente elucidados. O presente artigo argumenta que Sistemas Multiagentes são adequados para ajudar elucidar o problema e que é possível fazer simulações que podem ser utilizadas na observação de comportamentos emergentes, permitindo uma melhor compreensão da enfermidade.*

1. Introdução

O conceito de sepse abrange as situações nas quais se estabelece síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*) desencadeada por infecção suspeita ou confirmada (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2011). Trata-se de uma das mais importantes complicações infecciosas da medicina contemporânea, tanto por sua incidência, quanto por sua gravidade e pelo grande potencial de evolução para o óbito. Do ponto de vista clínico, a apresentação da sepse se relaciona às múltiplas possibilidades de interação entre *Homo sapiens sapiens* e microrganismos, mormente quando há ruptura do complexo equilíbrio dos mecanismos pró e anti-inflamatórios que desorganizam a resposta orgânica – homeostase – nos enfermos vitimados pela doença (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2012a). A sepse é uma das principais causas de óbito nas unidades de terapia intensiva (UTI), provocando milhares de mortes, todos os anos, no mundo. Tal impacto epidemiológico tem alavancado, substantivamente, as investigações – *in vivo*, *in vitro* e, mais recentemente, *in silico* –, com o propósito de compreender os intrincados mecanismos patogênicos da

condição mórbida (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2012a). Esta última, a experimentação *in silico* – simulação computacional – tem a vantagem de ser pouco onerosa, não ter implicações éticas substantivas e de poder testar e fornecer hipóteses para as outras modalidades de investigação (BASTOS, 2013). O escopo da presente comunicação é apresentar a aplicabilidade dos sistemas multiagentes para investigação da imunologia *in silico* da sepse.

2. Investigação da Imunologia da Sepse por meio de Sistemas Multiagentes

Sistemas Multiagentes (SMA) têm sido muito empregados para simular comportamentos emergentes de sistemas complexos – tais como o sistema imunológico (SI) –, uma vez exige apenas que sejam modeladas as entidades básicas que formam o sistema e suas relações, na suposição que o comportamento coletivo irá emergir da interação dos indivíduos. Alguns Sistemas Multiagentes voltados para a investigação do SI foram propostos. Dentre eles o *AutoSimunne*, proposto por Possi (POSSI *et al.*, 2011) que tem como foco principal original a investigação da autoimunidade. Segundo Possi, o *AutoSimunne* foi desenvolvido utilizando o framework *Repast Simphony*¹ com a abordagem *bottom-up* característica dos SMA reativos. Neste modelo os agentes são capazes de perceber o ambiente, agir e armazenar estados. Cada agente representa uma entidade do sistema real, sendo que estes agentes podem ser heterogêneos, cada um com seus próprios estados e regras, podendo interagir com os demais. Atualmente já foram modeladas zonas de tecido, linfonodo, circulação, medula óssea e timo, além dos agentes para os antígenos, anticorpos, vírus e células. Foi igualmente modelada a difusão de substâncias (citocinas) por meio de uma camada de dados. Além dos estudos sobre a autoimunidade, o *AutoSimunne* também foi utilizado para investigar o papel do mastócito no controle da inflamação (SILVA *et al.*, 2012) e da imunidade na glomerulonefrite pós-infecciosa pela bactéria *Streptococcus pyogenes* (BASTOS, 2013), além da proposição teórica de aplicação para o estudo da sepse (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2012b).

3. A sepse

O desenvolvimento da sepse depende das relações estabelecidas entre o microrganismo e o hospedeiro. As proteínas e endotoxinas das bactérias são transferidas aos receptores existentes na superfície de monócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos. Após esta fase de reconhecimento, sucedem-se vários eventos de ativação celular e produção de citocinas, cujo resultado é a SIRS. Ocorre, neste contexto, a produção e secreção de inúmeras citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 6 (IL-6), 8 (IL-8), 12 (IL-12), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e TNF- β (fator de necrose tumoral beta), eventos considerados cruciais no desenvolvimento de sepse (AZIZ *et al.*, 2013). Alguns enfermos evoluem para o óbito precocemente, em decorrência de intensa reação inflamatória sistêmica. Citocinas anti-inflamatórias – como as interleucinas 4 (IL-4), 5 (IL-5), 10 (IL-10), 11 (IL-11) e 13 (IL-13) – também são produzidas possibilitando o desenvolvimento de anergia e provocando um contexto de imunossupressão, a síndrome da resposta antiinflamatória compensatória (CARS). A regulação deste equilíbrio pró/anti-inflamatório é complexa. Destaca-se a atuação dos

¹ <http://repast.sourceforge.net/>

monócitos/macrófagos como ativadores da resposta imune adaptativa, pois ao fagocitarem células necróticas ou bactérias, os macrófagos induzem os linfócitos na liberação de substâncias pró-inflamatórias, como interferon alfa (INF- α), interferon delta (INF- δ) e IL-2. Se fagocitam células apoptóticas na produção de IL-4 e IL-10, as quais alentecem a resposta pró-inflamatória. Tem sido também demonstrado que disfunções na atuação dos neutrófilos são um dos fatores responsáveis pela instalação de quadros de maior gravidade. Nesta complexa teia fisiopatogênica, o TNF- α tem um papel relevante, ao estimular os leucócitos e as células endoteliais a liberarem outras citocinas (bem como mais TNF- α), a expressar moléculas de adesão na superfície celular. Além disso, a interação entre TNF- α e IL-1 – por estimulação recíproca –, faculta o desenvolvimento de um estado pró-coagulante. Distúrbios vasculares podem ser também produzidos diretamente pelas endotoxinas na indução da vasodilatação potencializando a ativação/agregação de neutrófilos (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2011).

4. Requisitos para simulação da sepse

Observado o nível de granularidade do simulador – *AutoSimmune* – e, portanto, focando as análises no nível celular, pode-se propor, através da alteração do modelo, sua adequação à pesquisa *in silico* da sepse. Além da inserção do agente neutrófilo (etapa já cumprida) e da adequação do macrófago – pela importância já descrita – a inserção das substâncias pró-inflamatórias IL1, IL2, TNF- α , das citocinas anti-inflamatórias IL-4 e IL-10, do IFN- γ (interferon gama) e a criação do agente bactéria (etapa já cumprida para cocos gram-positivos, mas ainda em desenvolvimento para bastonetes gram-negativos), associado ao restante do modelo já implementado irão permitir simulação dos mecanismos anti e pró-inflamatórios e fornecer indicadores de sepse – leucocitose por exemplo – compatíveis com a literatura. Mecanismos como a vasodilatação também poderão ser simulados. A Figura 1 mostra a proposta da máquina de estados para o agente neutrófilo, já incluído no *AutoSimmune*.

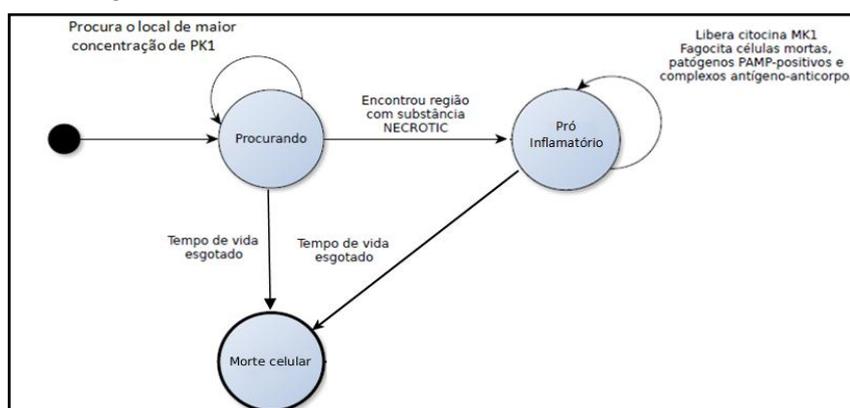


Figure 1. Proposta de máquina de estados do neutrófilo

Investigação sobre linfócito Treg (células T CD4+ CD25+) também vem sendo realizada em paralelo, pois há indícios de que tal célula – especialização da célula T CD4+ (T *helper*) – pode ter um papel relevante na sepse, tendo em vista que ela possui significativa participação na regulação do sistema imunológico humano (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2012a). Assim o agente Treg poderá também ser incluído no modelo, o

que representa mais uma variável de teste para a elucidação dos mecanismos que envolvem a doença. Uma vez implementadas as alterações no *AutoSimune* e após os testes de adequação e validação o simulador permitirá que sejam efetuados experimentos como: (i) variação de quantidade de inóculo, (ii) variação de quantidade de neutrófilos, (iii) diminuição ou aumento de quantidade de substâncias e (iv) aumento ou diminuição de vasodilatação, dentre inúmeros outros testes possíveis.

5. Conclusões

A possibilidade de realização de experimentos *in silico* pode culminar na geração de novas hipóteses ou conhecimentos que aliados a outras análises – como a investigação transcriptômica e proteômica – poderá constituir ferramenta importante no entendimento dos mecanismos que envolvem a sepse. Ademais, permitirá que soluções ou hipóteses possam ser previamente testadas antes da utilização de experiências *in vitro* e *in vivo*. À medida que o simulador é estendido ele se torna mais complexo exigindo assim maior poder computacional; entretanto, tal poder computacional continua em expansão e técnicas como programação paralela garantem sua melhor utilização. Desta forma, o aprimoramento do modelo – *AutoSimune* – é natural e desejável, pois permitirá que sejam realizadas análises e experimentos mais apurados e conclusivos.

References

- Aziz M, Jacob A, Yang WL, Matsuda A, Wang P. (2013) Current trends in inflammatory and immunomodulatory mediators in sepsis. *J Leukoc Biol*, v. 93, n. 3, p. 329-42.
- Bastos CA. Simulação computacional do *SI* através de sistemas multiagentes: um estudo da resposta imune e da terapêutica antimicrobiana na glomerulonefrite pós-infecciosa (GNPE) por *Streptococcus pyogenes*. Dissertação [Mestrado]. Universidade Federal de Viçosa, Viçosa-MG, 2013.
- Possi, M. A.; *et al.* (2011) An in-silico immune system model for investigating human autoimmune diseases. In: XXXVII CLEI. [S.l.: s.n.].
- SILVA, C. C. ; *et al.* (2012). Simulação in-silico do Sistema Imunológico: Modelando o comportamento do Mastócito. In: XII Workshop de Informática Médica (CSBC 2012 -WIM).
- Siqueira-Batista, Rodrigo, *et al.* (2012a). Linfócitos T CD4+ CD25+ e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. 24, n. 3, p. 294-301.
- SIQUEIRA-BATISTA, R.; *et al.* (2012b). Computational modeling of sepsis: perspectives for in silico investigation of antimicrobial therapy. In: ICAR 2012 - II International Conference on Antimicrobial Research, 2012, Lisbon. ICAR 2012 - Book of Abstracts, v. 1. p. 368-368.
- Venkataraman R, Kellum JA. (2013) Sepsis: update in the management. *Adv Chronic Kidney Dis*, v. 20, n. 1, p. 6-1.