

# Sistema Imune Artificial: a modelagem computacional dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> para a investigação da sepse\*

Rodrigo Siqueira-Batista<sup>1</sup>, Gabriel A. Ferreira Oliveira<sup>2</sup>, Alcione Oliveira de Paiva<sup>2</sup>, Andréia Patrícia Gomes<sup>1</sup>, Carlos Antonio Bastos<sup>2</sup>, Flávio O. de Sousa<sup>2</sup>, Maurílio de A. Possi<sup>2</sup>, Fábio R. Cerqueira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa (UFV)  
CEP 36570-000 – Viçosa – MG – Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Informática, Universidade Federal de Viçosa (UFV)  
CEP 36570-000 – Viçosa – MG – Brasil

rsiqueirabatista@yahoo.com.br, {gabriel301, alcione, andreiapgomes, carlosantoniobastos, flavio7co@gmail.com, maurilio.possi, frcerqueira}@gmail.com, luizsantana@ufv.br

**Abstract.** *The understanding of the immunological aspects of sepsis has advanced greatly, but there are still a number of questions about the pathophysiological basis of systemic inflammatory response syndrome, particularly in terms of regulating the immune system. In this context, the role of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> regulatory T cells (or simply Treg) in sepsis has been investigated in vivo and in vitro. This paper presents the directions for computer simulations of Treg cells in AutoSimmune system, which will allow the development of studies on the role of such cells in sepsis.*

**Resumo.** *A compreensão dos aspectos imunológicos da sepse tem avançado muito, mas há ainda uma série de dúvidas sobre o fundamento fisiopatológico da síndrome de resposta inflamatória sistêmica, especialmente em termos da regulação do sistema imune. Nesse âmbito, o papel dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> (células T reguladoras, ou simplesmente Treg) na sepse vem sendo investigado in vivo e in vitro. Com base nesses breves apontamentos, a presente comunicação apresenta os delineamentos para a simulação computacional dos linfócitos Treg no sistema AutoSimmune, o que permitirá o desenvolvimento de estudos sobre o papel dessa célula na sepse.*

## 1. Introdução

A sepse – síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) desencadeada por processo infeccioso, presumido ou confirmado – é uma das principais causas de óbito nas unidades de terapia intensiva. Estima-se que três milhões de indivíduos nos Estados Unidos da América e na Europa desenvolvem, anualmente, sepse grave e/ou choque séptico, dos quais 35% a 50% evoluem com êxito letal (GOGOS *et al.*, 2010). Esse grande número de desenlaces fatais tem alavancado, substantivamente, as investigações

---

\* O presente texto retoma questões apresentadas originalmente no artigo Siqueira-Batista R. (2012a). *Linfócitos T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse*. Revista Brasileira de Terapia Intensiva, 24(3): 294-301.

dirigidas à entidade nosológica – *in vivo*, *in vitro* e, mais recentemente, *in silico* –, com o propósito de compreender seus intrincados mecanismos patogênicos. A experimentação *in silico* 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).

Dentre as possibilidades de investigação computacional estão os estudos dirigidos ao entendimento do complexo equilíbrio dos mecanismos pró e anti-inflamatórios, os quais se desorganizam na sepse (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2012). Ressalta-se, neste contexto, o papel dos linfócitos T CD4+CD25+ (células T reguladoras = Treg), os quais possuem um importante papel na regulação do sistema imunológico (SI).

Com base nessas considerações, o escopo do presente artigo é apresentar delineamentos para investigação *in silico* do papel dos linfócitos Treg na imunologia da sepse, utilizando a metodologia dos sistemas multiagentes.

## 2. Investigação Imunológica utilizando Sistemas Multiagentes

Há diferentes abordagens descritas na literatura para a simulação do SI, com destaque para (i) as Equações Diferenciais Ordinárias, (ii) os Autômatos Celulares e (iii) os Sistemas Multiagentes (SMA). Esta última – a abordagem SMA – tem sido utilizada para a investigação *in silico* dos comportamentos emergentes de sistemas complexos – tais como o SI – uma vez que 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 BIS – *The Basic Immune Simulator* (FOLCIK *et al.*, 2007) – proposto para estudar as interações entre células da imunidade inata e as células da imunidade adaptativa e o *AutoSimunne*, proposto por Possi (2012), inspirado no BIS.

O *AutoSimmune* – baseado na abordagem *bottom-up* característica dos SMA reativos – foi desenhado utilizando o framework Repast Symphony<sup>1</sup>. Neste modelo os agentes – os quais representam as entidades do sistema real – são capazes de perceber o ambiente, agir e armazenar estados. Atualmente já foram modeladas zonas de tecido, linfonodo, circulação, medula óssea e timo, além dos agentes para os antígenos, anticorpos, citocinas, vírus, bactérias e células.

A simulação do Treg no *AutoSimmune* terá, como ponto de partida, as definições estabelecidas para os linfócitos T *helper* (T CD4+), já presentes no sistema como agente *ThCell*, sobre o qual se comentará a seguir.

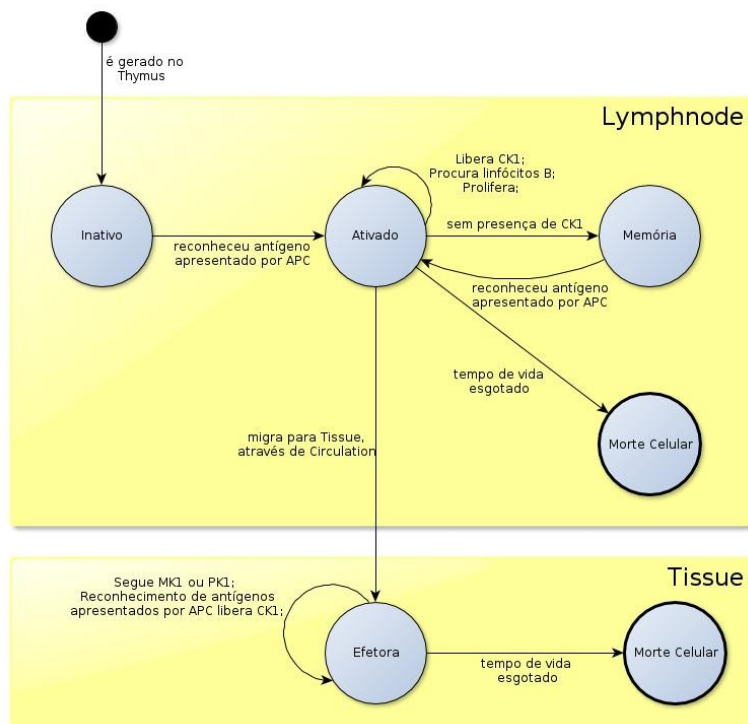
## 3. A modelagem computacional das células T *helper*

O *ThCell* – gerado na zona *Thymus* – é baseado nos *agentes T*, em concordância com as descrições de Folcik *et al.* (2007). No *AutoSimmune*, tal agente recebeu grandes modificações para que fosse possível simular sua especificidade (POSSI, 2012). A principal função desse agente é prover os estímulos necessários para ativação do agente

---

<sup>1</sup> <http://repast.sourceforge.net/>

*BCell* e do agente *Macrophage*. A máquina de estados do agente *ThCell* é apresentada na Figura 1. Após a saída do *Thymus*, chega ao *Lymphnode*, aguardando o contato com alguma célula apresentadora de antígenos (APC). Quando esse contato acontece – e o agente APC apresenta seu antígeno através do MHCII – o *ThCell* tenta reconhecê-lo. Em caso positivo, a célula passa ao estado ativado.



**Figure 1. Proposta de máquina de estados do linfócito T helper**

Uma vez ativado, o *ThCell* libera a citocina CK1 (pró-inflamatória), prolifera, criando clones de si mesmo – que irão migrar para as zonas *Tissue* – e se movimenta pela zona *Lymphnode*, à procura de linfócitos B, para ativá-los. Nesse estágio, cada novo reconhecimento de antígeno prolonga sua vida. Caso o nível de CK1 fique abaixo do limite, ele se torna uma célula de memória, capaz de responder rapidamente ante um novo desafio antigênico. Se, apesar da alta concentração de CK1, ele não reconhecer novamente algum antígeno, o seu tempo de vida se esgota, e ele morre.

#### 4. Pressupostos para a modelagem computacional dos linfócitos Treg

A partir da máquina de estados do *ThCell* e dos conhecimentos advindos da literatura atinentes aos linfócitos T CD4+CD25+, será incluído no *AutoSimune* o modelo do agente Treg.

Os linfócitos T CD4+CD25+ possuem destacada participação na regulação imunológica, aspecto essencial para o bom funcionamento do SI (SIQUEIRA-BATISTA *et al.*, 2012). As Treg – produzidas nos corpúsculos de Hassal no timo que se tornam ativadas ao alcançarem o sangue periférico e os órgãos linfoides secundários, adquirindo fenótipo de memória – podem minimizar a multiplicação de outras populações de células T, segundo já comprovado *in vitro*. Supõe-se que os mecanismos implicados no exercício de sua função supressora incluam (MELO & CARVALHO, 2009): (i) o contato físico entre as células Treg e as células T CD4+ efetoras, mediada pela liberação de

sinais inibitórios (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4* = CTLA-4); (ii) a participação de citocinas inibitórias – como a IL-10 e TGF- $\beta$ 1 –, as quais inibiriam a ativação das células apresentadoras de antígenos, além de ser antagonista do INF- $\gamma$ ; (iii) a competição por fatores de crescimento – mormente a IL-2 – com as células-alvo, cujo resultado seria a apoptose celular deflagrada por privação de citocinas.

Acerca do papel dos linfócitos T CD4+CD25+ na sepse, investigações recentes têm demonstrado que tais células possuem a capacidade de suprimir a resposta imune adaptativa envolvida na disfunção imunológica subjacente (VENET *et al.*, 2008), ainda que seu papel nesse contexto necessite ser melhor investigado.

## 5. Conclusões

A realização de estudos *in silico* pode auxiliar na geração e na averiguação de hipóteses acerca dos mecanismos fisiopatológicos que envolvem a sepse. Neste contexto, o *AutoSimune* – modelo em implantação pela equipe de investigadores que assina a presente comunicação – poderá ser extremamente útil para o estudo do equilíbrio entre as respostas pró e anti-inflamatória na sepse, na qual a participação dos linfócitos Treg parece ser relevante.

## Referências

- BASTOS, C. A. (2013) 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). Departamento de Informática, Universidade Federal de Viçosa.
- FOLCIK, V.; AN, G.; OROSZ, C. (2007) The basic immune simulator: an agent-based model to study the interactions between innate and adaptive immunity. *Theoretical biology & medical modelling*, v. 4, p. 39.
- POSSI, M. A. Uma ferramenta para simulação do SI através de sistemas multiagentes: um caso de estudo da autoimunidade. Dissertação (Mestrado). Departamento de Informática, Universidade Federal de Viçosa.
- GOGOS, C.; *et al.* (2010) Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection. *Critical Care* 14(3):R96.
- MELO, K. M.; CARVALHO, B. T. C. (2009) Células T regulatórias: mecanismos de ação e função nas doenças humanas. *Rev Bras Alerg Immunopatol*, 32(5):184-8.
- SILVA, C. C.; *et al.* (2012). Simulação in-silico do Sistema Imunológico: Modelando o comportamento do Mastócito. XII Workshop de Informática Médica (CSBC 2012).
- SIQUEIRA-BATISTA, R.; *et al.* (2012) Linfócitos T CD4+ CD25+ e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 24.3: 294-301.
- VENET, F.; CHUNG, C. S.; MONNERET, G.; *et al.* (2008) Regulatory T cell populations in sepsis and trauma. *J Leukoc Biol*, 83(3):523-35.