

Simulação *in-silico* do Sistema Imunológico: Modelando o comportamento do Mastócito

Charles Cássio da Silva¹, Alcione de Paiva Oliveira¹, Maurilio de Araujo Possi¹,
Fabio Ribeiro Cerqueira¹, Andreia Patrícia Gomes², 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

charles.silva@nobugs.com.br, {alcione, maurilio.possi, frcerqueira,
andreiapgomes}@gmail.com, rsiqueirabatista@yahoo.com.br

Abstract. *Among the possibilities for simulating the immune system, the multi-agent systems approach has proved attractive, since only the behavior of the types of agents is specified. The global behavior emerges from the interactions among agents. This feature is similar to the behavior of the immune system, consisting of large amounts of cell types that interact to maintain the body health. The simulation of the immune system requires modeling various types of cells and substances. This paper presents the modeling of a software agent that simulates the behavior of the mast cells. Some simulations were performed to validate the model.*

Resumo. *Dentre as possibilidades de simulação do sistema imunológico, a abordagem por meio de sistemas multiagentes tem se mostrado atraente, já que apenas o comportamento dos tipos de agentes é especificado. O comportamento global emerge das interações entre os agentes. Esta característica é semelhante ao comportamento do sistema imune, formado por numerosa quantidade de tipos de células que interagem para contribuir com a homeostase do organismo. A simulação do sistema imune exige a modelagem de vários tipos de células e substâncias. Este artigo apresenta a modelagem de um agente de software que simula o comportamento de células do tipo mastócito. Algumas simulações foram realizadas para validar o modelo.*

1. Introdução

O sistema imunológico (SI) é um dos domínios mais desafiadores da medicina. De fato, embora muito já tenha sido investigado sobre seus mecanismos de atuação, muitas interações entre células e substâncias permanecem incógnitas [SIQUEIRA-BATISTA et al., 2008]. Uma abordagem para tentar contornar esse problema é a utilização de modelos computacionais do SI biológico para simular seu comportamento, incluindo a interação entre suas células e a difusão de substâncias e, assim, tentar entender melhor os seus princípios. Esse tipo de abordagem é conhecido como pesquisa *in-silico*, destacando-se que a mesma pode ajudar os pesquisadores a entender os mecanismos de um sistema complexo e verificar diferentes hipóteses sobre o seu funcionamento. Além de mais baratos, os modelos *in-silico* são mais rápidos que os estudos *in-vivo* [LI et al., 2009].

Dentre as possibilidades de simulação do sistema imunológico, a abordagem por meio de sistemas multiagentes (SMA) tem se mostrado bastante atraente [Folsik et al., 2007, 2011; POSSI, 2012; Possi et al., 2010, 2011], em função de possibilitar que apenas o comportamento dos tipos de agentes seja especificado e que o comportamento global emerja das interações entre os agentes. Nos modelos em SMA, os agentes podem ser heterogêneos, com diferentes regras em diferentes grupos. Os modelos em SMA conseguem explorar a emergência de funções complexas em nível macroscópico a partir de interações microscópicas estocásticas. Esta característica é semelhante ao comportamento do sistema imune, formado por numerosa quantidade de tipos de células que interagem para estabelecer a homeostase do organismo como um todo.

Dentro desta perspectiva, o grupo de Modelagem e Simulação do Sistema Imunológico (ModeSimune) da Universidade Federal de Viçosa está desenvolvendo um simulador do sistema imunológico humano, tendo por base o simulador inicialmente desenvolvido por Folsik et al (2007). O simulador desenvolvido pelo grupo ModeSimune – denominado de AutoSimune – está em um estado inicial, mas já é capaz de realizar algumas simulações, principalmente em relação às infecções virais e aos eventos implicados nas condições autoimunes [POSSI, 2012; POSSI et al., 2010, 2011]. Entretanto, a evolução do simulador exige a modelagem de vários tipos de células e substâncias, voltadas para o tipo de situação que se deseja estudar. Uma das células que possuem papel fundamental em processos inflamatórios e alérgicos é o mastócito, o qual é originado de células mesenquimatosas, habitando vários tipos de tecidos. Após determinado estímulo, os mesmos liberam mediadores da inflamação pré-formados (heparina, histamina, e outras substâncias) e recém-formados (prostaglandinas, leucotrienos) que induzem o edema cutâneo. Esses mediadores auxiliam no recrutamento de células para a resposta ao agente infeccioso, mas a liberação excessiva dos mediadores pode levar à graves complicações no hospedeiro, em decorrência de reações anafiláticas. Portanto, um modelo de simulação apropriado para estudo de reações do sistema imunológico e para o estudo de teorias sobre autoimunidade deve possuir uma representação adequada do comportamento dessa célula.

Neste artigo é apresentada a modelagem e a implementação de um agente de software que simula o comportamento de células do tipo mastócito. O agente foi inserido no sistema AutoSimune e algumas simulações preliminares foram realizadas para validar o modelo. A modelagem desta célula faz parte de um projeto que visa desenvolver um simulador do sistema imune capaz de ajudar no entendimento de doenças relacionadas com anomalias de seu comportamento, tais como a autoimunidade e a sepse.

2. O Mastócito

Os precursores do mastócito são formados na medula óssea, lançados na corrente sanguínea e somente se diferenciam ao chegarem aos tecidos [KUBY, 2008]. Usualmente, mastócitos maduros são encontrados internamente próximos a vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos, sendo descritos em grande número na mucosa nasal [Scroferneker, 1996]. O mastócito caracteriza-se como uma célula globosa com um pequeno núcleo que frequentemente é encoberto por seus grânulos citoplasmáticos, os quais contêm heparina, histamina, carboxipetidase, catepsina G, quimase e triptase [CALICH e VAZ, 2009].

A importância dessa célula é facilmente encontrada na literatura [ABBAS,

2012]. Os mastócitos são os principais tipos celulares responsáveis pela hipersensibilidade imediata, a qual é mediada por anticorpos – do tipo IgE –, específicos para antígenos do ambiente. Vale ressaltar, de acordo com [ABBAS, 2012], que a síntese de IgE é dependente da ativação de células T auxiliares do subconjunto T_H2. É provável que células dendríticas do epitélio capturem alérgenos, realizem o transporte dos mesmos até os linfonodos e apresentem peptídios às células T CD4+ *naive*. Células B específicas para determinados alérgenos são ativadas por células T_H2 e passam a produzir anticorpos do tipo IgE, os quais através da circulação chegam aos tecidos. Os mastócitos, por conterem receptores Fc, ligam-se a esses anticorpos, o que provoca a sensibilização dessas células, tornando-as prontas para reagir a um subsequente encontro com o alérgeno. Desta feita, o mastócito sensibilizado, ao entrar em contato novamente com o mesmo alérgeno, degranula [KUBY, 2008]. Essa ação libera mediadores farmacologicamente ativos que causam efeitos nocivos aos tecidos próximos e intensificação de aspectos da resposta imune. Um desses mediadores é a histamina, que nesse caso pode estimular a produção de muco e intensificar a congestão tissular, podendo criar situações usualmente conhecida como ‘alergia’.

O papel dessa célula é bastante conhecido no tipo de reação imunológica descrita acima. Porém, parece existir uma importância extrema do mastócito em situações de inflamações comuns. Com efeito, para Kinet (2007), existem experimentos que demonstram que os mastócitos são capazes de orquestrar a inflamação em diversas situações distintas. Ou seja, sem a presença dessa célula o processo inflamatório e a resposta às diferentes doenças parecem ser prejudicado profundamente. Tal autor busca explicar a ausência de reconhecimento desse papel do mastócito nos estudos de respostas inflamatórias da seguinte forma:

“...talvez a falta de reconhecimento, nessa parte [na inflamação], seja por causa da ampla publicação do papel dos mastócitos em doenças alérgicas, o que pode ter ofuscado seus outros potenciais papéis em outros contextos. Ou a omissão pode simplesmente ser causada pelo fato de lesões inflamatórias não conterem mastócitos em grandes quantidades quando comparado a, por exemplo, linfócitos e neutrófilos.” [KINET 2007, p2]

Theoharides (2007) explica que o mastócito tem a capacidade de liberar diferentes mediadores em função de díspares estímulos, tanto endógenos quanto exógenos e, o mais interessante nessas situações, é que não se observa necessariamente degranulação: “*mastócitos podem ser ativados por adenosina, anafilatoxinas, cadeias leves de anticorpos, antígenos virais e bacterianos, citocinas, endotelina, e neuropeptídeos*” e “*além disso, mastócitos raramente são vistos degranulando durante autoimunidade ou processos inflamatórios*” [THEOHARIDES, 2007].

3. Simulação do Sistema Imune por meio de Sistemas Multiagentes

Segundo Possi (2012), os modelos baseados em agentes têm sido muito utilizados para simular, entender e prever comportamentos emergentes de sistemas complexos, incluindo sistemas de monitoramento de pacientes [Ito et al. 2009] e o sistema imunológico [LI et al., 2009]. Modelos desta natureza utilizam uma abordagem *bottom-up* em sua construção, onde cada agente representa uma entidade do sistema real, sendo que estes agentes podem ser heterogêneos, cada um com seus próprios estados e regras, tendo a capacidade interagir com os demais agentes. Segundo Hübner et al. (2004), na modelagem utilizando SMA com a abordagem *bottom-up*, o sistema é construído “*definindo os aspectos individuais, relacionados aos agentes, de tal forma que ocorra a*

emergência dos aspectos coletivos”. Desta forma, “a interação e organização são definidos do ponto de vista dos agentes” [HÜBNER et al., 2004, p. 2]. Ainda segundo o autor, “o objetivo do SMA passa a ser então a definição de modelos genéricos de agentes, regras de interações e organizações” [HÜBNER et al., 2004, p. 2]. Algumas das vantagens do uso de modelos baseados em agentes é que eles permitem “explorar a emergência de funções macroscópicas complexas e determinísticas a partir de interações microscópicas estocásticas” [LI et al., 2009, p. 80]. Por este motivo, é possível verificar hipóteses acerca de como células interagem entre si e de como comportamentos emergem dessas interações. Segundo Hübner et al. (2004), os modelos utilizando SMA são adaptativos e evolutivos, permitindo adição ou eliminação de agentes, e mudanças em suas organizações, para que o modelo seja utilizado para propósitos diferentes. O autor também afirma que os SMA são uma metáfora natural para a modelagem de sistemas complexos e distribuídos (assim como o SI) [LI et al., 2009], nos quais o controle, o conhecimento e os recursos estão dispersos.

No entanto, a principal desvantagem do uso de modelos baseados em agentes é o fato da grande demanda computacional que estes modelos têm, devido ao grande número de agentes, às vezes com regras complexas de comportamento [LI et al., 2009]. Esta deficiência pode ser contornada ajustando, tanto o número de agentes como a granularidade da modelagem. Outra possibilidade é o uso de *clusters* de computadores, onde cada nó do *cluster* podem simular áreas distintas do organismo humano.

O modelo apresentado neste trabalho foi desenvolvido sobre o framework Repast Symphony [NORTH et al. 2007], em sua versão 1.2.0. O Repast Symphony é um framework para desenvolvimento de sistemas multiagentes e de código aberto. As definições de espaço, tempo, representações de células, substâncias, tecidos, dentre outras, foram concebidas levando em consideração os recursos e limitações do framework em questão. No entanto, segundo Possi (2012), nada impede que tal modelo seja utilizado como base para a construção de adaptações que sejam compatíveis com outros frameworks e/ou plataformas, uma vez que os conceitos imunológicos e biológicos subjacentes ao modelo não dependem da tecnologia utilizada para representá-los.

Além do uso do Repast Symphony, o simulador desenvolvido é uma extensão do trabalho desenvolvido por [FOLSIK et al., 2007] que gerou o simulador *the Basic Immune Simulator* (BIS). A extensão do BIS se fez necessária em função de algumas limitações. Segundo Possi (2012), o BIS apresenta um modelo monoclonal, i.e., cada linfócito T, por exemplo, têm apenas uma especificidade e cada vírus apresenta apenas uma assinatura antigênica, de tal forma que todo linfócito T, por exemplo, reconhecerá o vírus, assim como todo vírus será reconhecido pelo linfócito e nunca um linfócito irá “se enganar” e atuar sobre uma célula própria do organismo. Ainda segundo Possi (2012), o BIS também não modela mecanismos como cálculo de afinidade, geração de diversidade, conjunto de antígenos próprios, tolerância, dentre outros, os quais são essenciais para as simulações de fenômenos relacionados à autoimunidade e outras doenças relacionadas com o SI. Além disso, o BIS modela anticorpos como sendo substâncias, como as citocinas, impedindo ainda mais a tentativa de se definir uma especificidade para eles.

3.1. A Modelagem do Tempo

O transcorrer do tempo é modelado utilizando o conceito de unidade de tempo discreta

– chamado de *tick* – disponibilizado pelo framework. Segundo Possi (2012), cada agente informa quando o método deve começar a ser chamado e o intervalo de cada chamada, ou seja, em qual *tick* o método deve começar a ser chamado e de quantos em quantos *ticks* ele deve ser chamado novamente.

Os *ticks* são intervalos de tempos necessários para a transição de um estado do ambiente para o próximo. Portanto, todos os eventos agendados devem ser executados e concluídos para que só então o próximo *tick* possa ocorrer. Desta maneira, durante um *tick*, todos os agentes vão modificar suas posições, liberar substâncias, analisar sua vizinhança, baseados nas informações do *tick* anterior. Só quando todos tiverem realizado suas ações, o *tick* termina e suas informações são atualizadas.

3.2. A Modelagem do Espaço

O modelo, segundo Possi (2012), inclui cinco ambientes – ou espaços –, nos quais estarão localizados os agentes (ou células). Esses espaços representarão a Medula Óssea, o Timo, o Parênquima, o Linfonodo e a Circulação, sendo que três desses espaços são baseados nos espaços definidos pelo BIS. Os espaços são representados por uma matriz, de tamanho m por n , chamada no framework de grid. Cada célula desse grid (não confundir com a célula modelada) possui uma coordenada (x,y) e pode ser ocupada por um ou mais agentes. O fato de permitirmos a ocupação de mais de um agente por célula é para simularmos um espaço 3D, no qual células podem passar por cima (ou por baixo) uma das outras. Cada agente, de acordo com suas regras, poderá se locomover na grid, a cada *tick*, sempre para uma célula em sua Vizinhança de Moore, com raio igual a um (Figura 1). Os agentes também podem obter a lista de agentes que estão próximos a ele, nesta mesma vizinhança. A exceção, como descrito em [FOLSIK et al., 2007], são os agentes que representam as células dendríticas, que podem obter a lista de agentes ao seu redor com um raio igual a dois, para simularmos a capacidade destas células em varrer o seu entorno. No espaço Medula Óssea ficam as células B pré-ímmunes e células dendríticas, que irão apresentar às primeiras os antígenos próprios, para a simulação da tolerância central das células B.

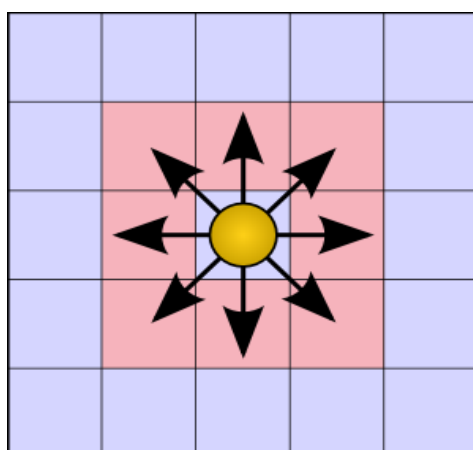


Figura 1. Representação da Vizinhança de Moore, com raio = 1. Cada agente (mostrado em amarelo) pode se locomover para uma das células da Vizinhança de Moore (células em vermelho). Além disso, um agente também pode sentir a presença de outros que estejam neste mesmo limite. Fonte: [Possi, 2012].

No espaço Timo ficam as células T pré-ímunes e também células dendríticas, que irão apresentar aos linfócitos T antígenos próprios, para simular o mecanismo de tolerância central das células T. No espaço Tecido Parenquimal, que é baseado na Zona 1 [descrita por FOLSIK et al., 2007], ficam as células parenquimais, as células dendríticas e algum patógeno, se for o caso. É o local onde ocorrerão as reações imunológicas e, decorrente dessas reações, esse local também receberá células como o macrófago, a célula NK (*natural killer*), dentre outras. No espaço Linfonodo – o qual é baseado na Zona 2, também descrita por Folsik et al. (2007) –, ficam os linfócitos T e B maduros, aguardando a chegada de alguma célula apresentadora de antígenos para ativá-los. Por último, no espaço Circulação, ficarão várias células, como linfócitos T migrando para o local da infecção, granulócitos, dentre outras, como também descrito por Folsik et al. (2007). Esse espaço simulará a latência da resposta imunológica decorrente da dificuldade das células de chegarem até o local da infecção. Cada espaço contará com agentes especiais, baseados nos agentes Portais, descritos por Folsik et al. (2007), que serão responsável pelo atravessamento de agentes e sinais químicos entre um espaço e outro [POSSI, 2012].

3.3. A Granularidade

O modelo descrito por Folcik et al. (2007) utilizou o nível de granularidade no qual toda célula é representada por um agente. Os patógenos (vírus, no caso) são modelados por Folcik et al. (2007) como substâncias, assim como os anticorpos. No entanto, segundo Possi (2012), este nível de granularidade não permitiria que o modelo apresentado neste trabalho tivesse, por exemplo, patógenos com especificidades diversas, ou anticorpos específicos para um patógeno em particular, entre outras limitações.

Por este motivo, seguindo o que foi proposto por Possi (2012), o nível de granularidade escolhido foi o seguinte: tudo aquilo que estiver incluído no modelo e for um antígeno, ou contiver antígenos, será modelado como um agente. Em outras palavras, todo componente que puder ser reconhecido por um PRR (*pattern recognition receptors*) será considerado um agente.

3.4. A Especificidade

O termo especificidade refere-se ao fato das respostas imunológicas adaptativas serem específicas para o patógeno invasor. Mais ainda, refere-se ao fato dos linfócitos serem específicos para antígenos distintos, i.e., têm receptores específicos para diferentes antígenos. Dessa forma, assume-se no modelo que especificidade refere-se ao fato dos agentes terem um padrão (um antígeno) como alvo de suas ações, e como gatilho para sua ativação. Neste ponto, temos um conceito ainda a definir: o padrão. No mundo real, esse padrão é o padrão molecular, sua estrutura e a sua sequência de aminoácidos. Já no modelo, como descrito em Possi (2012), é utilizado um padrão abstrato proposto por Floreano e Mattiussi (2008), representado por uma estrutura formada por uma sequência de símbolos binários 0 e 1 (cadeia de bits).

3.5. A Afinidade

Segundo Possi (2012), a afinidade é a propriedade que define a tendência entre as substâncias de interagirem. Mais especificamente, na imunologia, a afinidade é a força com a qual um antígeno é reconhecido por um receptor. Da mesma forma, no modelo, a afinidade é definida com o grau de similaridade entre os padrões apresentados pelo

antígeno e pelo seu receptor: quanto maior esse grau, maior será a afinidade.

Uma vez que no modelo é utilizada uma sequência de bits para representar os padrões moleculares, para o cálculo da afinidade é utilizado o método sugerido por Floreano e Mattiussi (2008), chamado de “*comprimento da maior subsequência comum*”, cujo objetivo é calcular, dados dois padrões de sequências de bits A e B, o tamanho da maior subsequência de símbolos contíguos que esteja contida em A e em B simultaneamente, na mesma ordem. O grau de afinidade entre dois padrões então é definido como o comprimento da maior subsequência comum aos dois padrões.

4. O Modelo do Mastócito

O agente que simula o mastócito foi integrado e adaptado ao simulador AutoSimune, de modo a emular o comportamento da célula real e permitir uma análise dos processos e condições mórbidas relacionadas com sua ação. Uma vez que no organismo humano eles ocorrem nos tecidos, no simulador eles ocorrem na zona que representa o tecido. Quando estão no estado ativo, eles se movimentam de maneira aleatória em busca de um anticorpo do tipo IgE e, caso observe determinada concentração de enzima bacteriana, libera substâncias pró-inflamatórias, abrigadas sob a denominação MK1¹ [FOLCIK 2007]. Caso interaja com o anticorpo IgE, passa para o estado sensibilizado, que representa o mastócito com IgE ligado a seu receptor Fc e ainda nesse estado é capaz de identificar atividade enzimática bacteriana e liberar MK1, também movendo-se aleatoriamente. Caso encontre um alérgeno que se ligue ao anticorpo, o mastócito degranula passando para o estado inativo e então, esgotado o seu tempo de vida, realiza apoptose. A Figura 2 mostra o comportamento do agente mastócito por meio de um diagrama de transição de estado.

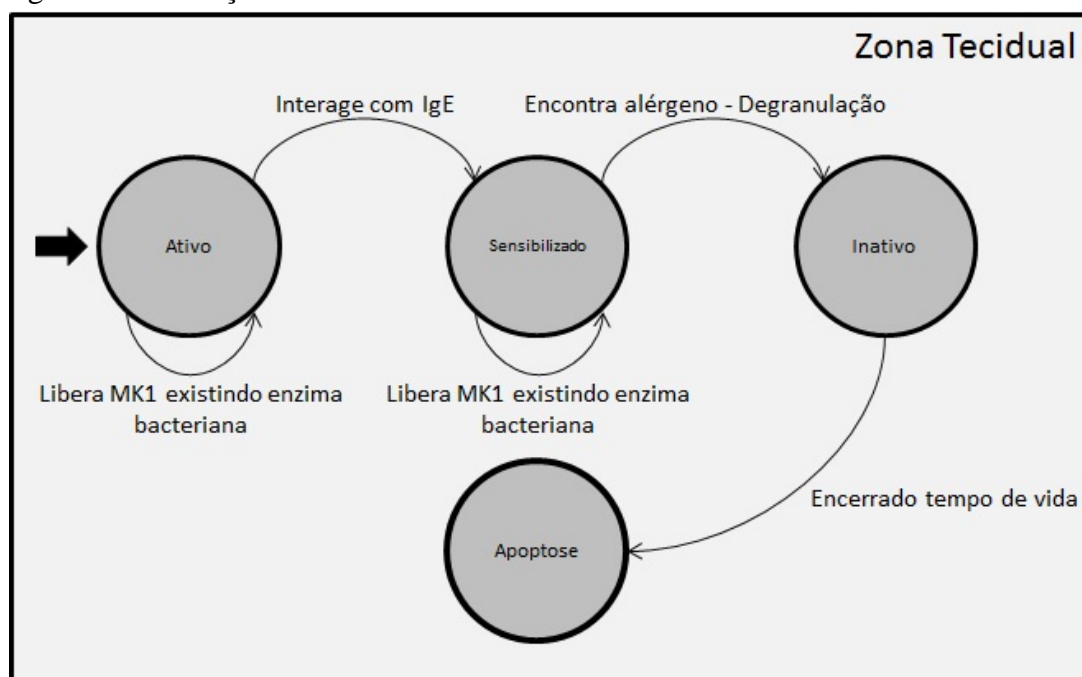


Figura 2. Estados do agente mastócito.

1 Baseada na substância “Mono-kine 1” (MK1), descrita por Folcik et al. (2007). Representa o conjunto de substâncias pró-inflamatórias presentes nas respostas imunológicas inatas. Segundo Folcik et al. (2007), essa substância representa as substâncias IL-12, IL-8, CCL3, CCL4, CCL5, CXCL9, CXCL10 e CXCL11.

5. Resultados

Para a validação do agente mastócito foi modelada uma situação na qual existe um agente que se comporta como um antígeno bacteriano extracelular: movimenta-se, libera enzima que degrada células teciduais e se reproduz. O propósito desta simulação é verificar se ocorre uma situação de inflamação para responder o antígeno, como descrito na literatura. Visto o papel do mastócito nessa situação, a reação imune não deve acontecer de maneira eficaz na sua ausência ou, pelo menos, acontecer de maneira mais lenta. Pôde-se observar uma resposta imune mais eficaz ao antígeno quando houve a presença do mastócito, resultados mostrados na Figura 3.

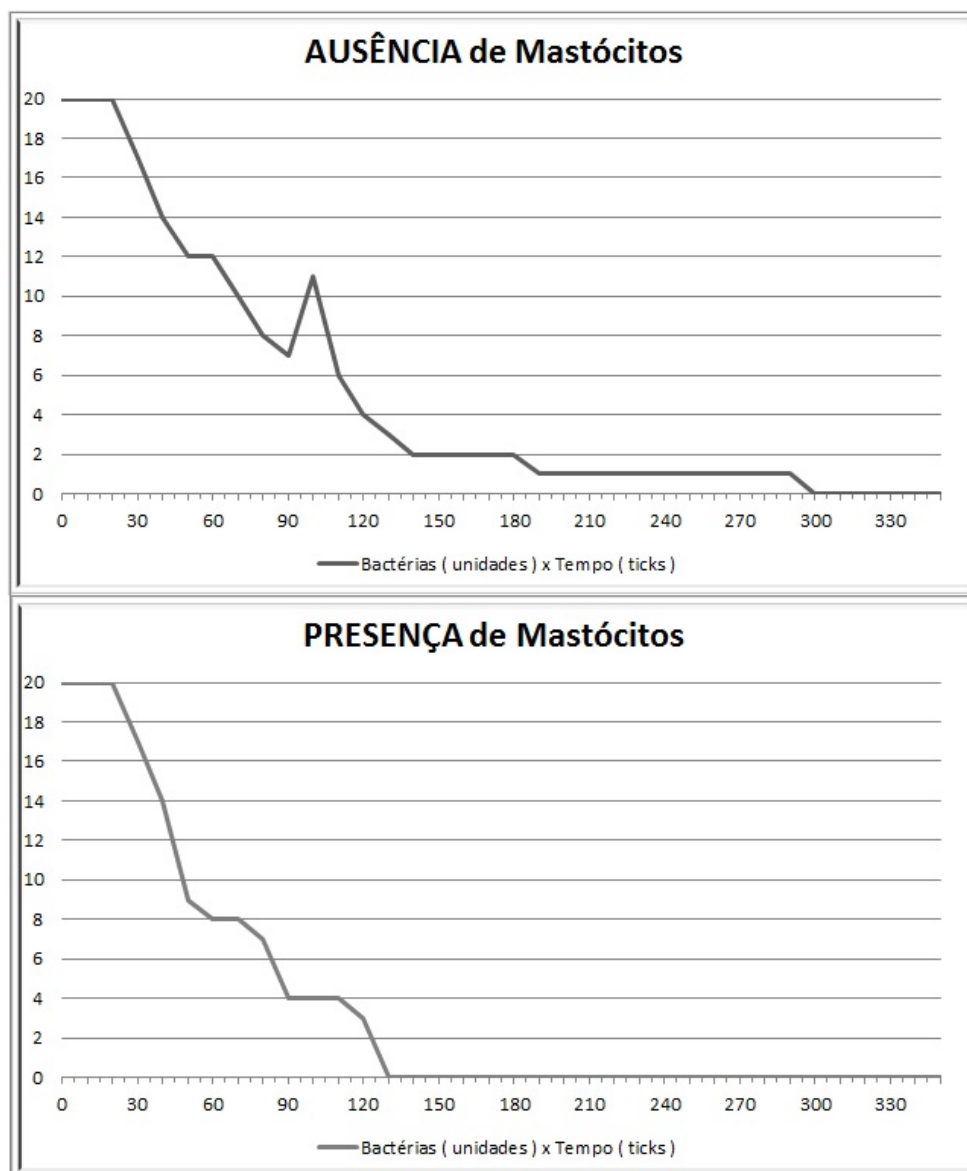


Figura 3. Eficácia do sistema imune no combate ao antígeno bacteriano.

A eliminação do agente bacteriano, na ausência do mastócito, levou mais que o dobro de tempo e ainda se mostrou ineficaz quanto ao controle de proliferação do

antígeno (entre 90 e 120 ticks). A eliminação da bactéria ocorreu, mesmo na ausência do mastócito, devido a existência no simulador de outros agentes que simulam células do sistema imune, tais como macrófagos e linfócitos. Além disso, a simulação foi feita com um pequeno número de agentes simulando bactérias (20 bactérias). Caso o número fosse maior a infecção poderia não ser controlada.

6. Conclusões

Este artigo apresentou a implementação de um agente de software que simula parte do comportamento da célula mastócito, como relatado na literatura atual. Não foi encontrado, pelos autores, trabalhos correlatos de simulação *in silico* da célula mastócito. O agente foi incorporado a um simulador do sistema imunológico, previamente desenvolvido, o AutoSimune que, por sua vez, é uma extensão do simulador BIS [FOLSIK et al., 2007]. O objetivo da incorporação deste agente é ampliar a capacidade do simulador, principalmente em sua habilidade de emular entidades nosológicas associadas a infecções bacterianas, como a sepse [OLIVEIRA et al., 2012]. Os resultados da simulação mostram que os aspectos comportamentais gerais do agente mastócito correspondem ao que está descrito na literatura, mostrando que o mastócito possui um papel fundamental na eficácia da resposta do sistema imune. Simulações mais amplas serão realizadas para atestar a adequação do modelo em variadas situações.

Agradecimentos

Este trabalho conta com o apoio financeiro das instituições de fomento FAPEMIG, CNPq e das empresas Gapso e Sydle.

Referências

- ABBAS, ABUL K. ; LICHTMAN, ANDREW H. ; PILLAI, SHIV *Imunologia Celular e Molecular* 2012 7ª Ed.
- CALICH, V.; VAZ, C. *Imunologia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009.
- FLOREANO, D.; MATTIUSI, C. *Bio-inspired artificial intelligence : theories, methods, and technologies*. [S.l.]: MIT Press, 2008. (Intelligent robotics and autonomous agents series). ISBN 978-0-262-06271-8.
- FOLCIK, V.; AN, G.; OROSZ, C. 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, 2007.
- FOLCIK, V. et al. Using an agent-based model to analyze the dynamic communication network of the immune response. *Theoretical biology & medical modelling*, v. 8, p. 1, 2011.
- ITO M, SILVA LR, MARTINI JSC, IOCHIDA LC. Um Sistema Multi-agente para a Monitoração de Pacientes Diabéticos com base no Modelo GRPC. In: *Anais do 9. Workshop de Informática Médica*, 2009 jul. 21-24, Bento Gonçalves, Rio Grande do Sul.
- KINET JP. The essential role of mast cells in orchestrating inflammation. *Immunol Rev*, v. 217, p. 5-7, 2007.
- KUBY, J. *Imunologia de Kuby*, Porto Alegre: ARTMED 6ª edição. 2008.

- NORTH, M.J., T.R. HOWE, N.T. COLLIER, AND J.R. VOS. A Declarative Model Assembly Infrastructure for Verification and Validation. in S. Takahashi, D.L. Sallach and J. Rouchier, eds., *Advancing Social Simulation: The First World Congress*, Springer, Heidelberg, FRG (2007).
- OLIVEIRA, A. P.; POSSI, M.; GOMES, A. P.; SOUSA, F. O. CERQUEIRA, F. R.; MIYADAHIRA, R.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Modelagem computacional do sistema imunológico para investigação da sepse. IX Fórum Internacional de Sepse [CD de resumos]. São Paulo: Latin American Sepsis Study, 2012.
- POSSI, M. A. Uma Ferramenta para Simulação do Sistema Imunológico através de Sistemas Multiagentes: Um Caso de Estudo da Autoimunidade. Dissertação de Mestrado. Departamento de Informática. Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, MG. 2012.
- POSSI, M. A.; OLIVEIRA, A. P.; CHAVES, C. M. G.; CERQUEIRA, F. R.; ARROYO, J. E. C. An in-silico immune system model for investigating human autoimmune diseases. In: XXXVII Conferencia Latinoamericana de Informática (XXXVII CLEI). [S.l.: s.n.], 2012.
- POSSI, M. A.; OLIVEIRA, A. P.; Di Iorio, V. O.; DIAS, C. M. G. C. A agent-based simulation tool of biological immune system: a case study of autoimmune diseases. In: *Brazilian Symposium on Bioinformatics*. Búzios, Brazil: [s.n.], 2010.
- SCROFERNEKER, M. L. 1996, *Notas de Imunologia*, Editora universidade UFRGS 1ª Ed.
- SIQUEIRA-BATISTA, R.; GELLER, M.; GOMES, A. P.; ESPERIDIÃO ANTONIO, V.; CONCEIÇÃO-SILVA, F. O sistema imunológico: atualidades e perspectivas para a prática clínica. *J Bras Med*, v. 95, p. 28-34, 2008.
- THEOHARIDES T.C.; Kempuraj D.; Tagen M.; Conti P., Kalogeromitros D. Differential release of mast cell mediators and the pathogenesis of inflammation. *Immunol Rev*. 2007;217:65–78.