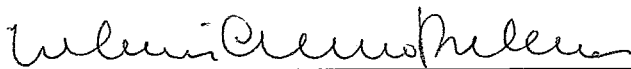


UM MODELO BASEADO EM GRAFOS PARA A EVOLUÇÃO DA  
ESPECIFICIDADE EM SISTEMAS IMUNOLÓGICOS

Luis Esteban Flores Villagómez

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS  
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS  
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE  
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA DE SISTEMAS E COMPUTAÇÃO.

Aprovada por:



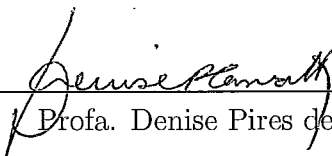
---

Prof. Valmir Carneiro Barbosa, Ph.D.



---

Prof. Luís Alfredo Vidal de Carvalho, D.Sc.



---

Profa. Denise Pires de Carvalho, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL  
FEVEREIRO DE 2002

FLORES VILLAGÓMEZ, LUIS ESTEBAN

Um modelo baseado em grafos para a evolução da especificidade em sistemas imunológicos [Rio de Janeiro] 2002

XIII, 83 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, M.Sc., Engenharia de Sistemas e Computação, 2002)

Tese – Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE

1. Modelo do sistema imunológico

2. Evolução da especificidade

I. COPPE/UFRJ II. Título ( série )

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

## UM MODELO BASEADO EM GRAFOS PARA A EVOLUÇÃO DA ESPECIFICIDADE EM SISTEMAS IMUNOLÓGICOS

Luis Esteban Flores Villagómez

Fevereiro/2002

Orientador : Valmir Carneiro Barbosa

Programa: Engenharia de Sistemas e Computação

Nesta tese apresentamos um novo modelo do sistema imunológico baseado na Teoria da Rede Funcional. A rede é modelada por meio de um grafo no qual os pesos das arestas representam a afinidade entre os idiótipos da rede. O modelo introduz um novo conceito nos modelos da rede imunológica e nos sistemas imunológicos artificiais em geral: a evolução da especificidade por meio da variação dos pesos das arestas em função da concentração idiotípica. O processo de evolução da especificidade proposto modela tanto o aumento da especificidade produzido pela seleção clonal, quanto a diminuição da especificidade produzida pela inserção de novos idiótipos por parte da medula óssea. Vários testes foram desenvolvidos para mostrar a enorme influência deste processo sobre a memória imunológica da rede.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

A GRAPHS BASED MODEL FOR THE EVOLUTION OF SPECIFICITY IN  
IMMUNE SYSTEMS

Luis Esteban Flores Villagómez

February/2002

Advisor: Valmir Carneiro Barbosa

Department: Systems Engineering and Computer Science

This thesis presents a new model of the immune system based on the Theory of the Functional Network. The network is modeled by a graph whose weights represent the affinity among network idiotypes. The model introduces a new concept in immune network modeling and in artificial immune systems in general: the evolution of specificity by dynamically changing the network's weights according to the concentration of network idiotypes. The specificity evolution models the specificity increase produced by clonal selection and also the specificity decrease due to the insertion of new idiotypes by the bone marrow. Several tests were performed to demonstrate the enormous influence of specificity evolution on the network's immune memory.

# Sumário

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Fundamentos Teóricos</b>	<b>3</b>
2.1	Componentes do Sistema Imunológico . . . . .	4
2.1.1	Moléculas . . . . .	4
2.1.2	Células . . . . .	4
2.1.3	Órgãos . . . . .	6
2.2	Funções Imunológicas . . . . .	7
2.2.1	Resposta Imunológica . . . . .	7
2.2.2	Memória Imunológica . . . . .	8
2.2.3	Discriminação entre Antígenos Próprios e Estranhos . . . . .	9
2.3	Teorias Sobre o Sistema Imunológico . . . . .	10
2.3.1	Teoria da Seleção Clonal . . . . .	10
2.3.2	Teoria da Rede Funcional . . . . .	11
2.4	Modelos do Sistema Imunológico . . . . .	13
2.4.1	O “Shape Space” . . . . .	14
2.4.2	Grafo . . . . .	14
2.4.3	O Modelo B . . . . .	15
<b>3</b>	<b>O Modelo</b>	<b>21</b>
3.1	Modelagem do Sistema Imunológico . . . . .	21
3.2	O Modelo Proposto . . . . .	22
3.3	Relação com Outros Modelos . . . . .	29
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	<b>31</b>
4.1	Uma Rede de Cinco Nós . . . . .	33

4.2 Uma Rede de Cem Nós . . . . .	62
<b>5 Conclusões</b>	<b>77</b>
<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>82</b>

# Índice de Figuras

2.1	Resposta imunológica humoral . . . . .	8
2.2	Resposta imunológica celular . . . . .	9
2.3	Estrutura dos anticorpos . . . . .	12
2.4	Rede funcional . . . . .	13
2.5	Função de ativação . . . . .	16
2.6	Função de ativação . . . . .	17
3.1	Rede com 3 nós . . . . .	23
3.2	Função de ativação . . . . .	27
3.3	Função de atualização de pesos . . . . .	28
4.1	Rede com atrator estático ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002$ )	34
4.2	Rede com atrator oscilatório ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2$ )	35
4.3	Rede com aumento populacional ilimitado ( $b = 0.08, m = 0.02, p = 0.001, u = 0.002$ ) . . . . .	35
4.4	Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valor de $\tau$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 1, \delta = 0.06$ )	37
4.5	Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valor de $\tau$ muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.001, \delta = 0.06$ ) . . . . .	37
4.6	Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valores de $\tau$ e $\delta$ adequados. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06$ ) . . . . .	38
4.7	Evolução da rede imunológica lutando contra antígeno no nó 2. Valor de $\delta$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.6$ ) . . . . .	39

4.8	Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valor de $\delta$ muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.006$ ) . . . . .	39
4.9	Resposta imunológica. Valor de $R$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 20$ ) . . . . .	40
4.10	Resposta imunológica. Valor de $R$ muito pequeno ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.0002$ ) . . . . .	41
4.11	Resposta imunológica. Valor de $R$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05$ ) . . . . .	42
4.12	Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de $l_2$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 1000$ ) . . . . .	43
4.13	Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de $l_2$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 1000$ ) . . . . .	44
4.14	Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de $l_2$ grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 100$ ) . . . . .	44
4.15	Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de $l_2$ grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 100$ ) . . . . .	45
4.16	Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de $l_2$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10$ ) . . . . .	45
4.17	Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de $l_2$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10$ ) . . . . .	46
4.18	Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de $l_2$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10$ ) . . . . .	46



4.19	Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de $l_1$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 5, l_2 = 10$ ) . . . . .	47
4.20	Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de $l_1$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 5, l_2 = 10$ ) . . . . .	48
4.21	Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de $l_1$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	48
4.22	Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de $l_1$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	49
4.23	Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de $l_1$ muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 10$ ) . . . . .	49
4.24	Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de $l_1$ muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 10$ ) . . . . .	50
4.25	Resposta imunológica de uma rede com atrator oscilatório. Primeira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2, \tau = 0.2, \delta = 0.5, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	51
4.26	Resposta imunológica de uma rede com atrator oscilatório. Segunda simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2, \tau = 0.2, \delta = 0.5, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	51
4.27	Resposta imunológica de uma rede com atrator oscilatório. Terceira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2, \tau = 0.2, \delta = 0.5, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	52
4.28	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ sem evolução da especificidade. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	53

4.29	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_2^+[0]$ sem evolução da especificidade. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	53
4.30	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ com evolução da especificidade. Primeira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	54
4.31	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_2^+[0]$ com evolução da especificidade. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	55
4.32	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ com evolução da especificidade. Segunda simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	55
4.33	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ . Primeira simulação ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	56
4.34	Resposta imunológica da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ . Primeira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	56
4.35	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ . Segunda simulação ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	57
4.36	Resposta imunológica da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ segunda simulação ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	57
4.37	Resposta imunológica da rede com matriz de estimulação $w_2^+[0]$ ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	58
4.38	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ sem evolução da especificidade ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	59

4.39	Resposta da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ sem evolução da especificidade( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	59
4.40	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ com inserção de ruído( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	60
4.41	Resposta da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ com inserção de ruído( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	60
4.42	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ sem inserção de ruído( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	61
4.43	Resposta da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ sem inserção de ruído( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	61
4.44	Resposta da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	62
4.45	Resposta da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	63
4.46	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ . Limiar de tolerância desativado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10000$ ) . . . . .	64
4.47	Resposta da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ . Limiar de tolerância desativado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10000$ ) . . . . .	65
4.48	Evolução da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ . Evolução da especificidade desativada. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	66

4.49	Resposta da rede com matriz de estimulação $w_1^+[0]$ . Evolução da especificidade desativada. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ ) . . . . .	67
4.50	Evolução de uma rede de 100 nós . Evolução da especificidade desativada. Parâmetros usados na rede de 5 nós. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ ) .	68
4.51	Evolução de uma rede de 100 nós. Evolução da especificidade desativada. Parâmetros corrigidos. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ ) . . . . .	68
4.52	Resposta imunológica. $\delta$ usado na rede de 5 nós ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.06, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ ) . . . . .	69
4.53	Resposta imunológica. $\delta$ corrigido. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ ) . . . .	69
4.54	Resposta imunológica da rede com inserção de ruído ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10000$ ) . . . . .	70
4.55	Evolução da rede imunológica lutando contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de $l_2$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 500$ ) . . . . .	70
4.56	Resposta da rede imunológica contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de $l_2$ muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 500$ ) . .	71
4.57	Evolução da rede imunológica lutando contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de $l_2$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ ) . .	71
4.58	Resposta da rede imunológica contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de $l_2$ adequado. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ ) . . . . .	72

4.59 Resposta da rede imunológica contra uma quantidade de antígeno de 30. Valor de  $l_2$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ ) . . . . . 72

4.60 Evolução da rede com os parâmetros de evolução da especificidade desativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0R = 0, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ ) . . . . . 73

4.61 Resposta da rede com os parâmetros de evolução da especificidade desativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0R = 0, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ ) . . . . . 74

4.62 Evolução da rede com os parâmetros de evolução da especificidade ativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ ) . . . . . 75

4.63 Resposta da rede com os parâmetros de evolução da especificidade ativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ ) . . . . . 76

# Capítulo 1

## Introdução

O sistema imunológico é responsável pela defesa do organismo contra agentes potencialmente nocivos que entram em contato com ele. O conhecimento profundo dos mecanismos que regem o funcionamento do sistema imunológico é fundamental para encontrar novos tratamentos que levem à cura de uma grande quantidade de doenças que atualmente são tratadas com pouco ou nenhum sucesso, como a AIDS, o câncer e as doenças auto-imunes, entre outras. Porém, o interesse no funcionamento do sistema imunológico não é restrito apenas ao âmbito biológico, pois ele apresenta uma característica cognitiva muito interessante conhecida como memória imunológica, que é aproveitada pela ciência da computação na construção das ferramentas chamadas de sistemas imunológicos artificiais. Estas ferramentas também podem se beneficiar muito das novas descobertas no âmbito imunológico para melhorar o seu desempenho. Estas são algumas das razões que motivam a pesquisa em Imunologia e o desenvolvimento de novos modelos e teorias sobre o funcionamento do sistema imunológico.

Neste trabalho é apresentado um novo modelo do sistema imunológico baseado na Teoria da Rede Funcional. A rede do modelo é representada por meio de um grafo no qual os pesos das arestas representam a afinidade entre os idiótipos da rede. O modelo introduz um novo conceito nos modelos do sistema imunológico e nos sistemas imunológicos artificiais em geral: a evolução da especificidade por meio da variação dos pesos das arestas. A evolução proposta no trabalho é um processo que modela tanto o aumento da especificidade devido à seleção clonal, quanto a diminuição da especificidade devida à inserção de novas células por parte da medula óssea.

Para testar o desempenho do modelo foi criado um programa que simula o seu funcionamento. Os principais objetivos dos testes desenvolvidos com o simulador foram, em primeiro lugar, mostrar que o modelo é capaz de reproduzir qualitativamente o comportamento macroscópico do sistema imunológico no que diz respeito às principais funções imunológicas; em o segundo lugar, ressaltar o impacto do processo de evolução da especificidade por meio da variação dos valores dos pesos das arestas do grafo sobre o desempenho da rede imunológica. Para levar a cabo os testes foi preciso encontrar os valores dos parâmetros mais adequados para o funcionamento do modelo. A determinação destes valores não foi um processo simples, principalmente devido ao grande número de parâmetros envolvidos. Por este motivo, antes de realizar os testes foi desenvolvida uma análise detalhada para determinar os valores adequados dos parâmetros.

Os resultados dos testes mostram que o modelo é capaz de reproduzir as funções imunológicas, mas principalmente mostram a enorme influência do processo de evolução da especificidade proposto sobre a memória imunológica da rede. A partir dos resultados dos testes foram obtidas várias conclusões sobre os conceitos propostos no modelo e a influência dos vários parâmetros no desempenho do sistema.

A tese está organizada da seguinte forma. No Capítulo 2 é feito um resumo dos aspectos teóricos relacionados com o sistema imunológico que têm maior importância para a compreensão deste trabalho. São apresentados também alguns dos modelos e trabalhos de outros autores que estão mais estreitamente relacionados com o modelo proposto. No Capítulo 3 é apresentado formalmente o modelo que foi desenvolvido e as principais diferenças com relação aos trabalhos prévios de outros autores. No Capítulo 4 mostram-se os resultados obtidos a partir dos vários testes desenvolvidos utilizando o programa simulador. Finalmente, o Capítulo 5 capítulo contem as conclusões obtidas a partir dos resultados dos testes.

## Capítulo 2

# Fundamentos Teóricos

Neste capítulo serão abordados aspectos relacionados com os componentes do sistema imunológico, as funções imunológicas, as teorias sobre o funcionamento do sistema imunológico e alguns modelos propostos até agora. A intenção é dar ênfase aos aspectos de maior importância para a compreensão do trabalho. Outros detalhes sobre imunologia e sobre os modelos que vão ser apresentados podem ser encontrados em [1] ou nas referências.

O sistema imunológico é o sistema encarregado de proteger o corpo contra os agentes estranhos e possivelmente nocivos que entram nele. Ele também oferece proteção contra as células do próprio indivíduo que mostrem um comportamento anormal e que do mesmo modo que os agentes estranhos possam vir a prejudicar a saúde do indivíduo, como acontece, por exemplo, com as células cancerígenas e aquelas que tenham sido invadidas por vírus. O sistema imunológico é um sistema complexo formado por vários componentes muito numerosos que interagem com as entidades estranhas e uns com os outros. O resultado destas interações são as funções imunológicas, dentre as quais temos a resposta imunológica, a memória imunológica, e a capacidade para discriminar entre entidades estranhas e aquelas próprias do corpo.

As entidades estranhas que entram no corpo, assim como as próprias células, estão constituídas e produzem também uma série de substâncias químicas que podem ser reconhecidas como possíveis ameaças pelo sistema imunológico. Estas substâncias recebem o nome de antígenos. O sistema imunológico reage contra os antígenos tentando tirá-los do corpo através da reação conhecida como resposta imunológica. Potencialmente o sistema imunológico é capaz de reconhecer



qualquer antígeno que entre em contato com ele, o que inclui os antígenos do corpo do próprio indivíduo, mas o sistema normalmente não desenvolve uma resposta imunológica contra eles porque pode discriminar entre antígenos do próprio corpo e os estranhos. O contanto com um antígeno faz com que o sistema imunológico fique mais bem preparado para lutar contra esse tipo de antígeno em futuras invasões. De fato, cada vez que ele encontra um mesmo antígeno sua capacidade para eliminá-lo aumenta, resultando no que se conhece como memória imunológica.

Em termos gerais um antígeno é qualquer entidade que possa induzir uma resposta imunológica. Isto quer dizer que pode ser uma molécula, um conjunto de moléculas ou mesmo vírus, células ou organismos pluricelulares. Neste trabalho é usada esta idéia abrangente quando se faz referência à palavra antígeno.

## **2.1 Componentes do Sistema Imunológico**

O sistema imunológico está formado por três grupos de componentes: moléculas, células e órgãos.

### **2.1.1 Moléculas**

Existem vários tipos de moléculas no sistema imunológico, e suas funções são também variadas. Elas são responsáveis por funções tais como a comunicação entre as células (citocinas, MHC, vistos mais adiante), formação de complexos ao redor dos invasores para neutralizá-los, matá-los e eliminá-los do corpo (anticorpos e complemento do sangue), e o controle e manutenção das funções celulares, tanto as vitais quanto as relacionadas com as funções imunológicas (moléculas intracelulares).

### **2.1.2 Células**

As células mais estreitamente relacionadas com o sistema imunológico são chamadas de linfócitos. Existem alguns tipos de linfócitos, sendo os principais os linfócitos B e os linfócitos T. Existem também outras células que têm funções importantes no sistema imunológico, como os macrófagos e as células dendríticas.

Os linfócitos B são as células que levam à produção de os anticorpos. Na sua superfície eles possuem uma série de receptores que vão reconhecer os antígenos. Cada linfócito B possui apenas um tipo de receptor. Estes receptores têm uma especificidade elevada, sendo capazes de reconhecer unicamente aqueles tipos de antígenos que apresentem certo grau de afinidade pelo receptor. A afinidade está baseada em algumas propriedades físicas e químicas das moléculas, entre elas a geometria espacial, a carga elétrica, e outras [2]. A afinidade parece estar relacionada com a complementaridade destas propriedades entre o receptor do linfócito e o antígeno. Quando o linfócito B fica estimulado pela presença dos antígenos complementares ao seu receptor, ele se reproduz gerando novos linfócitos B com receptores parecidos com os seus e células produtoras de anticorpos, chamadas células plasmáticas (plasmócitos). Os anticorpos produzidos são réplicas dos receptores do linfócito B original.

Existem pelo menos dois tipos de linfócitos T, os linfócitos T auxiliares, e os linfócitos T citotóxicos ou citolíticos. Os linfócitos T auxiliares participam do processo de ativação das outras células do sistema imunológico (linfócitos B e linfócitos T citotóxicos) e os linfócitos T citotóxicos se encarregam de matar as células que estão produzindo substâncias estranhas, sejam elas células invasoras ou células próprias do indivíduo que não estejam funcionando normalmente. Os linfócitos T, da mesma forma que os B, podem reconhecer antígenos com alta especificidade, mas eles reconhecem apenas os antígenos ligados a um tipo de moléculas presentes na superfície de quase todas as células do corpo, chamadas MHCII (complexo de histocompatibilidade principal tipo II). As células colocam amostras das substâncias que estão produzindo nestas moléculas para que os linfócitos T determinem se se trata de substâncias normais ou se são substâncias estranhas que estão sendo produzidas como resultado de alterações nas funções da célula. As células podem produzir substâncias estranhas quando, por exemplo, seu material genético está alterado, como no caso das células cancerígenas, ou quando, tendo sido invadidas por vírus, estão cooperando com a reprodução deles. Os linfócitos T citotóxicos se encarregam de eliminar estas células nocivas do corpo injetando substâncias no seu interior para matá-las.

Os macrófagos são células que literalmente englobam células e substâncias

estranhas, principalmente aquelas que estão ligadas aos anticorpos, para eliminá-las do corpo, mas elas também colocam partes destes antígenos nas suas moléculas MHC para serem apresentados aos linfócitos T.

Cada linfócito é capaz de reconhecer somente aqueles tipos de antígenos que tenham uma semelhança muito grande entre si e uma complementaridade igualmente alta com o seu receptor. Este receptor dos linfócitos é conhecido como parátopo [3], enquanto aquelas regiões dos antígenos que podem ser reconhecidas pelos linfócitos são chamadas de epítomos [3]. A resposta imunológica é desencadeada, portanto, a partir da afinidade parátopo-epítopo. Devido à alta especificidade dos parátomos dos linfócitos, seria em princípio necessário um número extremamente grande de parátomos diferentes para garantir que o sistema imunológico fosse capaz de reconhecer qualquer antígeno que viesse a aparecer. Porém, o sistema imunológico dos ratos, por exemplo, possui apenas  $10^7$  tipos de parátomos diferentes [4]. Para garantir que qualquer antígeno seja reconhecido pelo sistema imunológico, três condições devem então ser satisfeitas: (i) cada receptor deve poder reconhecer um pequeno conjunto de epítomos cada um dos quais possuindo características diferentes; (ii) o repertório (parátomos diferentes) de um sistema imunológico deve ser da ordem de  $10^6$  ou maior; e (iii) os parátomos presentes devem estar distribuídos aleatoriamente dentro de toda a gama de possíveis parátomos. Os sistemas imunológicos satisfazem a estas condições, como mostram Perelson e Weisbuch [4]. O número total de células do sistema imunológico é elevado, sendo no caso do ser humano da ordem de  $10^{12}$  [5].

### 2.1.3 Órgãos

Existem alguns órgãos diretamente relacionados com o sistema imunológico. Os principais são a medula óssea, os gânglios linfáticos, e o timo. A medula óssea é a responsável pela produção das células do sistema imunológico, da mesma forma que produz as outras células do sangue.

Os gânglios linfáticos são órgãos onde se concentram grandes quantidades de linfócitos. Nestes órgãos, os quais estão distribuídos pelo corpo todo, acontecem em um número muito elevado os contatos entre as chamadas células apresentadoras de antígenos (linfócitos B, macrófagos e células dendríticas) e os

linfócitos T.

O timo é um órgão denso, no qual os linfócitos T produzidos pela medula óssea maturam. No timo acontece a remoção dos linfócitos T auxiliares capazes de reconhecer os antígenos próprios do corpo do indivíduo para evitar que sejam desenvolvidas respostas imunológicas contra os tecidos do organismo.

## 2.2 Funções Imunológicas

### 2.2.1 Resposta Imunológica

A resposta imunológica é o conjunto de ações levadas a cabo pelo sistema imunológico para fazer frente ao ataque de uma entidade potencialmente nociva. A resposta imunológica inicia-se com a detecção da entidade maligna e normalmente termina com a sua remoção do organismo do indivíduo. Existem dois tipos de respostas imunológicas, a resposta inata e a resposta adquirida. A resposta inata é o mecanismo de defesa com que o indivíduo nasce. Ela consiste do reconhecimento de apenas alguns antígenos, não apresenta memória, carecendo portanto de especialização. A resposta adquirida é de dois tipos, a imunidade humoral, que emprega os linfócitos B, os linfócitos T auxiliares, os anticorpos e o complemento do sangue, e a imunidade celular, que emprega os linfócitos T citotóxicos e os linfócitos T auxiliares.

A imunidade humoral, mostrada na Figura 2.1, é assim chamada porque os anticorpos podem ser achados nos fluidos do corpo, como o sangue, as mucosas, a linfa, etc., que são chamados de humores do corpo. A resposta humoral funciona da seguinte forma. Quando um linfócito B, ou qualquer outra célula apresentadora de antígenos, encontra antígenos com epítomos afins aos seus parátomos, ela os digere, divide e coloca pequenas partes deles, constituídas de 11 a 15 aminoácidos, chamadas peptídeos, nas suas moléculas MHCII. O linfócito B fica estimulado. Os peptídeos ligados ao MHCII são apresentados aos linfócitos T auxiliares. Quando algum desses linfócitos T reconhece o conjunto MHCII-peptídeo, ele fica estimulado, libera substâncias chamadas de citocinas e começa a se reproduzir. A presença das citocinas no corpo dá a ordem aos linfócitos B que já foram estimulados anteriormente para começar a reproduzir-se. A reprodução

dos linfócitos B acontece com altas taxas de mutação. Este processo é chamado de hipermutação na Teoria da Seleção Clonal (vide seção 2.3.1) e faz com que as células produzidas possuam receptores similares, mas não iguais, aos da célula original. São produzidos dois tipos de células no processo de divisão dos linfócitos B, as células plasmáticas, que produzem apenas anticorpos contra o antígeno reconhecido, e outros linfócitos B [5]. As moléculas chamadas anticorpos servem como marcadores dos antígenos. Eles se ligam aos antígenos para facilitar a ação do complemento do sangue que vai neutralizar os antígenos ou indicar aos macrófagos os antígenos que devem ser digeridos.

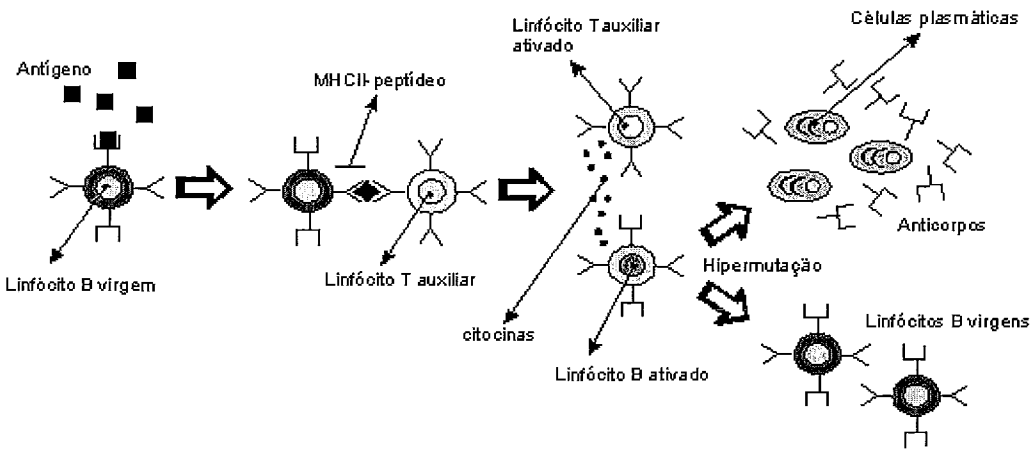


Figura 2.1: Resposta imunológica humoral

A resposta celular, mostrada na Figura 2.2, acontece da seguinte forma. Quando um linfócito T citotóxico reconhece um peptídeo ligado ao MHCII, ele fica estimulado e injeta na célula uma substância para matá-la. Ele espera achar as citocinas liberadas pelos linfócitos T auxiliares e começa a reproduzir-se [6].

## 2.2.2 Memória Imunológica

Quando o sistema imunológico de um indivíduo faz frente ao ataque de um antígeno pela primeira vez, ele desencadeia uma resposta imunológica contra esse antígeno que é conhecida como resposta imunológica primária. Se em algum momento no futuro o sistema imunológico encontrar novamente o mesmo antígeno ou um parecido, ele desenvolverá uma nova resposta imunológica, chamada de resposta imunológica secundária [7]. Esta resposta secundária é normalmente

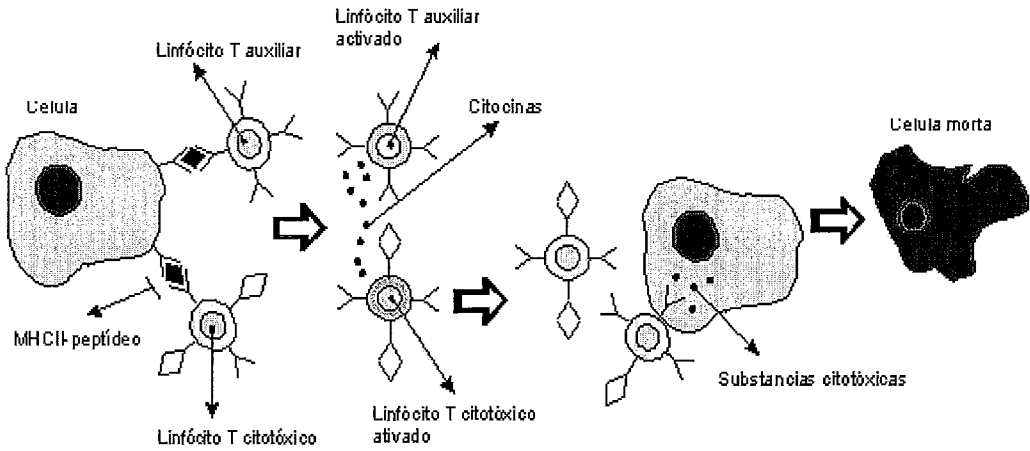


Figura 2.2: Resposta imunológica celular

mais efetiva e rápida do que a primária, ou seja, o sistema imunológico parece já conhecer o mecanismo necessário para acabar com o antígeno. Além disso, quanto mais vezes o sistema imunológico encontrar um mesmo antígeno, mais efetiva será a sua resposta. Portanto, o sistema imunológico é capaz de guardar uma memória dos antígenos que vai encontrando, o que faz com que ele esteja mais bem preparado para lutar contra aqueles antígenos no futuro. Esta memória do sistema imunológico é a base das imunizações baseadas em vacinas. O indivíduo recebe uma dose de uma versão inócua do antígeno, o que faz com que o seu sistema imunológico desenvolva a resposta imunológica primária e fique preparado para uma nova invasão. Assim, quando o indivíduo se contaminar com o antígeno natural o seu sistema imunológico lutará tão efetiva e rapidamente contra ele que o indivíduo sequer ficará doente. A memória imunológica é temporal, ou seja, o sistema imunológico guarda a informação sobre os antígenos encontrados durante um certo tempo, findo o qual a sua capacidade para lutar contra o antígeno volta a ser a mesma de antes de ser invadido. Por isso, a duração da imunização das vacinas é limitada.

### 2.2.3 Discriminação entre Antígenos Próprios e Estranhos

A faculdade do sistema imunológico de reconhecer qualquer antígeno da natureza permite-lhe lutar contra qualquer inimigo, mas faz também com que possa reconhecer as entidades do próprio corpo, o que pode levá-lo a desenvolver

respostas imunológicas contra tecidos do indivíduo, provocando lesões muito graves. Em indivíduos sadios isto não acontece, pois o sistema imunológico possui mecanismos para eliminar aqueles linfócitos que possam agir contra os tecidos do corpo. Quando esses mecanismos param de funcionar corretamente aparecem as chamadas doenças auto-imunes, caracterizadas pela luta do sistema imunológico contra os tecidos do próprio corpo.

Para evitar este ataque, é preciso remover todos aqueles linfócitos que possuam parátomos afins aos antígenos do corpo e que são chamados de linfócitos auto-reativos. Este processo acontece principalmente no timo e aparentemente faz uso de duas propriedades interessantes que apresentam os linfócitos na presença de altas concentrações de um antígeno. Essas propriedades são a supressão e a inibição. Quando a concentração do antígeno é muito grande, um linfócito afim pode, em lugar de ficar estimulado, ficar inibido, ou seja, simplesmente ignorar a presença do antígeno, ou pode ser suprimido, ou seja, morrer [3]. No timo, são apresentadas aos linfócitos T grandes concentrações das proteínas próprias do corpo, o que faz com que os linfócitos T que possuem parátomos afins a essas proteínas sejam inibidos e suprimidos. Eliminados estes linfócitos, já não é mais possível desenvolver uma resposta imunológica contra os antígenos próprios do corpo, pois os linfócitos T são necessários tanto na imunidade humoral quanto na imunidade celular.

## **2.3 Teorias Sobre o Sistema Imunológico**

O sistema imunológico é um sistema dinâmico complexo e, como já foi descrito até agora, as suas funções são os resultados das interações entre todos os seus numerosos componentes. Existem duas teorias principais que tentam explicar o comportamento macroscópico do sistema imunológico: a Teoria da Seleção Clonal e a Teoria da Rede Funcional.

### **2.3.1 Teoria da Seleção Clonal**

Esta teoria foi proposta por Sir MacFarlane Burnett em 1959. A idéia fundamental é que só as células que reconhecem o antígeno proliferam, sendo

assim selecionadas dentre as outras [4]. Segundo esta teoria, um clone é um conjunto de células que possuem um mesmo parátopo. Quando uma célula reconhece um antígeno ela fica estimulada e começa a reproduzir-se. Esta reprodução acontece com uma taxa elevada de mutação e, como resultado, nem todos os parátomos das novas células são exatamente iguais ao parátomo da célula original, mas muitos deles são parecidos. Este processo é conhecido como hipermutação. Os critérios da seleção clonal podem ser aplicados tanto aos linfócitos B quanto aos linfócitos T, pois ambos proliferam conforme a regra desta teoria.

Os fundamentos da Teoria da Seleção Clonal explicam apenas uma das funções imunológicas, a resposta imunológica. Sob esta visão, a memória imunológica apareceria pela presença de células com uma persistência (tempo de vida) maior que o das células virgens. Estas células, chamadas células de memória, apareceriam como resultado da proliferação das células estimuladas. No que diz respeito à capacidade para distinguir entre antígenos próprios do corpo e antígenos estranhos, esta teoria diz que existe uma eliminação das células com parátomos capazes de reconhecer antígenos do próprio corpo durante o seu período de desenvolvimento. Estudos recentes mostram que alguns linfócitos B editam os seus parátomos que podem reconhecer antígenos próprios para que não possam mais fazê-lo [7].

### 2.3.2 Teoria da Rede Funcional

Segundo esta teoria, os componentes do sistema imunológico não agem como entidades isoladas e sim como uma rede auto-regulada onde uns componentes reconhecem aos outros. Esta teoria foi proposta por N. K. Jerne em 1974 [3].

Os anticorpos são formados por quatro regiões, como se mostra na Figura 2.3, duas delas chamadas de cadeias pesadas e as outras duas de cadeias leves. Em cada uma dessas cadeias existem regiões constantes e outras variáveis. As regiões variáveis são as que vão se ligar aos antígenos, enquanto as regiões constantes determinam o mecanismo que vai ser usado para destruir o antígeno. Experimentos têm demonstrado que as regiões variáveis dos anticorpos apresentam sub-regiões que podem ser reconhecidas pelo sistema imunológico



como se fossem antígenos, ou seja, os anticorpos apresentam epítomos. O conjunto destes epítomos que pertencem a um grupo de anticorpos é chamado de idiótipo, e cada epítipo idiotípico é chamado de idiótipo [3]. Segundo Jerne, estes idiótipos desempenham um papel funcional.

Quando o sistema imunológico gera uma resposta contra algum antígeno, anticorpos são liberados. Os idiótipos destes anticorpos vão desencadear uma nova resposta imunológica contra eles e como resultado novos anticorpos são gerados. Este processo poderia ser repetido tantas vezes que acabaria provocando uma explosão populacional de anticorpos e linfócitos no sistema imunológico. Porém, isto não acontece, pois segundo Jerne existe um mecanismo encarregado de regular a atividade do sistema. Este mecanismo é a rede funcional.

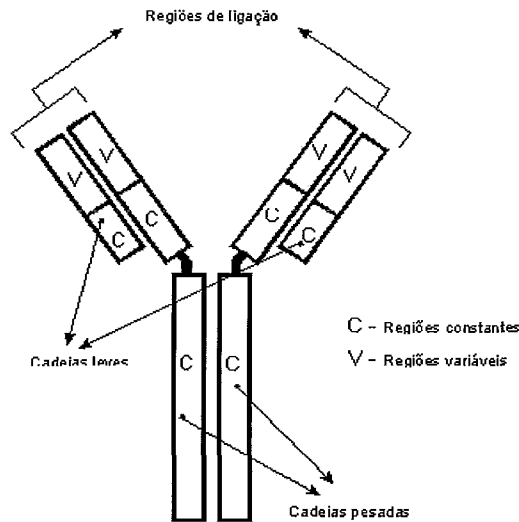


Figura 2.3: Estrutura dos anticorpos

Cada entidade (anticorpo ou linfócito) no sistema imunológico possui parátomos e idiótipos, podendo, portanto, reconhecer outras entidades e também ser reconhecida. Estas entidades, chamadas de clones, estão formadas, então, por um par  $p_x-i_x$  (parátomo-idiótipo) como mostra a Figura 2.4. A rede da figura funciona da seguinte forma. Antes que apareça algum antígeno, ela está em equilíbrio populacional. O par  $p_1-i_1$  estimula o par  $p_3-i_3$ , que por sua vez inibe o par  $p_1-i_1$ . Enquanto isso, o par  $p_2-i_2$  estimula  $p_1-i_1$ , e  $p_1-i_1$  inibe  $p_2-i_2$ . Estes pares de ação estimulação-inibição são os responsáveis pela manutenção do equilíbrio populacional na rede. Quando aparece o antígeno, ele é combatido pelos pares  $p_1-$

$i_1$ , o que faz com que a população de  $p_1-i_1$  diminua, tirando a rede do equilíbrio. A ação estimuladora de  $p_1-i_1$  sobre  $p_3-i_3$  diminui, o que faz com que a população de  $p_3-i_3$  diminua e, com esta diminuição, diminui também a inibição de  $p_3-i_3$  sobre  $p_1-i_1$ . Do mesmo modo, a inibição de  $p_1-i_1$  sobre  $p_2-i_2$  também diminui, e como resultado, a população de  $p_2-i_2$  aumenta. Este aumento estimula  $p_1-i_1$ , que então tende a incrementar sua população e a estimulação que exerce sobre  $p_3-i_3$ . Com este aumento na estimulação, a inibição de  $p_3-i_3$  sobre  $p_1-i_1$  volta a aumentar também. O aumento populacional de  $p_1-i_1$  mantém-se somente até ser atingido um nível onde a inibição de  $p_3-i_3$  sobre  $p_1-i_1$  seja suficiente para deter seu aumento de população. Desta forma, a rede volta ao equilíbrio.

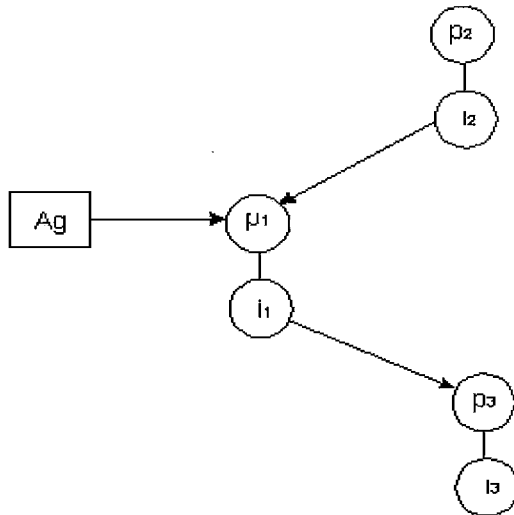


Figura 2.4: Rede funcional

## 2.4 Modelos do Sistema Imunológico

Existem vários modelos que tentam reproduzir a dinâmica do sistema imunológico. Em geral, cada um está dirigido à caracterização de uma ou algumas das propriedades do sistema. Nesta seção serão apresentados alguns dos modelos mais relacionados com este trabalho, todos baseados na Teoria da Rede Funcional de Jerne.

Existem basicamente dois formalismos usados para representar a rede imunológica nos modelos. Um deles é o espaço vetorial chamado de “shape space”

e o outro é um grafo.

### 2.4.1 O “Shape Space”

Como já foi dito anteriormente, a afinidade entre os idiótipos e os parátomos é produto da complementaridade entre algumas propriedades das cadeias químicas que formam essas estruturas. Somente algumas dessas propriedades são conhecidas, como por exemplo a forma geométrica e a atração elétrica. O “shape space” é um espaço vetorial  $n$ -dimensional, no qual cada dimensão corresponde a uma das propriedades que participam da afinidade entre os idiótipos e os parátomos. Um ponto genérico de coordenadas  $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$  corresponde a um clone idiotípico da rede, ou seja a um par parátomo-idiótipo, que pode ser um linfócito ou um anticorpo, segundo a Teoria da Rede Funcional. A afinidade entre os clones (pontos) dentro do “shape space” geralmente está baseada na complementaridade geométrica entre os pontos correspondentes, ou seja, o clone complementar ao clone  $(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)$ , é  $(-x_1, -x_2, -x_3, \dots, -x_n)$ .

Existem outras regras para definir a complementaridade entre os clones. Uma delas usa uma cadeia de bits associada a cada ponto do espaço e o clone complementar é aquele cuja cadeia de bits possua a máxima distância de Hamming à cadeia do primeiro. Para representar a propriedade chamada de “cross-link” [4], a qual permite que um linfócito possa ser estimulado ao mesmo tempo por alguns tipos diferentes de antígenos, pode ser definido mais de um ponto complementar. Assim, por exemplo, podem ser usados os pontos dentro de uma esfera de pequeno raio ao redor do ponto de complementaridade total, mas o efeito estimulador destes pontos deve ser considerado menor que o efeito do ponto totalmente complementar [8]. Existem modelos que usam versões contínuas do “shape space” e outros que usam versões discretas.

### 2.4.2 Grafo

Cada um dos clones idiotípicos da rede pode ser representado por um nó de um grafo. Uma aresta entre dos nós representa complementaridade entre os dois clones idiotípicos correspondentes. Essas arestas podem ser não dirigidas para indicar simetria na relação de complementaridade, isto é, se o nó  $n_1$  tem

o nó  $n_2$  como complementar, então  $n_1$  é também complementar de  $n_2$ . Mas isto nem sempre acontece nos clones naturais, pois os parátomos de  $n_2$  podem ser complementares ao idiótipo de  $n_1$ , mas o parátomo de  $n_2$  pode não ser complementar ao idiótipo de  $n_1$ . Para resolver este problema podem ser usadas arestas dirigidas, as quais indicam complementaridade num sentido só. Este formalismo permite definir topologias de rede muito mais variadas que o “shape space”, e podem ser testadas configurações de rede irregulares onde cada nó tenha um número diferente de clones complementares.

### 2.4.3 O Modelo B

Este modelo, introduzido por De Boer em 1988 [9] e depois aprimorado por De Boer et al. em 1992 [8] é também conhecido como modelo BSP. É um dos modelos mais simples da dinâmica da rede imunológica, pois considera apenas os linfócitos B, deixando de lado os outros componentes do sistema. Este modelo considera que os linfócitos B são suficientes para desenvolver uma resposta imunológica, sem precisar da presença dos linfócitos T auxiliares nem dos anticorpos, sendo os antígenos eliminados em função da quantidade de linfócitos B com parátomo complementar.

Este modelo possui apenas um sistema de equações que descreve a evolução populacional dos clones idiotípicos em função do tempo. A  $i$ -ésima equação corresponde ao clone idiotípico  $i$ :

$$\frac{dx_i}{dt} = m + x_i [pf(h_i) - d]. \quad (2.1)$$

Na Equação 2.1,

$x_i$  representa a população do clone idiotípico  $i$ ;

$m$  corresponde à taxa de inserção de novos clones pela medula óssea;

$d$  é a taxa de morte dos clones;

$p$  é a taxa de proliferação;

$f$  é a função de ativação e

$h$  é o chamado campo, que depende da população dos clones complementares e do grau de afinidade entre eles, sendo dado por:

$$h_i = \sum_j J_{ij}x_j, \quad (2.2)$$

onde  $J_{ij}$  especifica a força da interação (afinidade) entre os clones  $i$  e  $j$ , sendo o elemento  $i, j$  do que passamos a chamar de matriz de estimulação. A função de ativação  $f$  permite modelar os três possíveis estados de ativação de um clone: o estado virgem, quando ainda não ficou estimulado, o estado imune, no qual acontece a proliferação (reprodução) e o estado inibido ou suprimido, no qual a proliferação pára. No modelo original, esta função é uma função gaussiana do campo, como mostra a Figura 2.5. Quando o campo é menor do que o limiar  $l_1$ , o clone está em estado virgem; quando o campo está entre  $l_1$  e  $l_2$ , o clone está em estado imune; e se o campo é maior do que  $l_2$ , o clone está inibido.

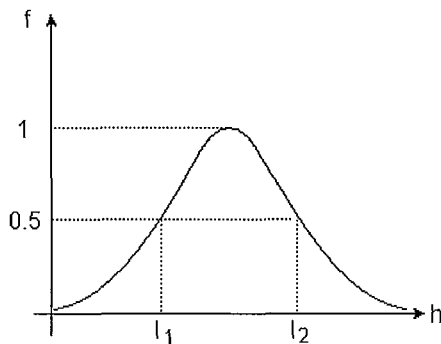


Figura 2.5: Função de ativação

Em algumas variações do modelo original [2], a função gaussiana é substituída por uma função janela como mostra a Figura 2.6.

O valor de  $J_{ij}$  depende da afinidade entre os clones  $i$  e  $j$ . No modelo original de De Boer [8], é usada uma função gaussiana com máximo no ponto de complementaridade total e decaimento dependente da distância radial àquele ponto. As equações apresentadas aqui correspondem a uma versão discreta do modelo, mas ele foi definido originalmente para um “shape space” contínuo.

As equações da dinâmica da rede definidas pelo modelo B podem ser aplicadas a ambos os formalismos, “shape space” ou grafo. O modelo original foi definido

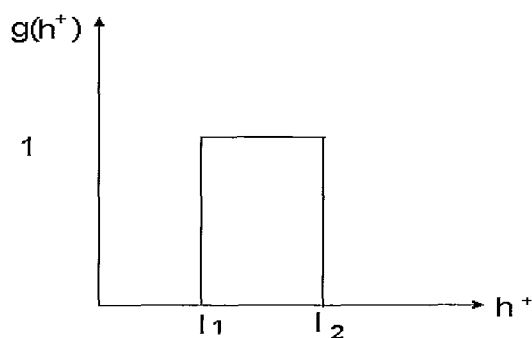


Figura 2.6: Função de ativação

usando “shape space”, mas Perelson [4] apresenta exemplos de grafos. A topologia da rede usada, principalmente nos modelos que usam grafos, tem uma influência importante nos resultados obtidos. Perelson mostra duas configurações de grafos, uma rede de dois clones e outra usando uma árvore de Cayley.

Este modelo tem sido amplamente usado em estudos sobre a dinâmica da rede imunológica e existem algumas variações criadas para aprofundar as pesquisas sobre diversas propriedades da rede. Aqui vai ser apresentada uma variação que está estreitamente relacionada com o presente trabalho.

No artigo intitulado “Evolution of specificity in an immune network” [10], Harada e Ikegami apresentam uma variação do modelo B para analisar a evolução da especificidade dos idiótipos da rede imunológica. A especificidade de um parátipo está relacionada com a sua capacidade para reconhecer um idiótipo, ou seja, quanto maior a afinidade entre um parátipo e um idiótipo maior a especificidade do parátipo para reconhecer o idiótipo. A especificidade da rede corresponde à sua capacidade para reconhecer com uma alta afinidade alguns poucos antígenos. No modelo de Harada e Ikegami, baseado numa versão discreta do “shape space”, são inseridas duas modificações importantes com relação ao modelo B. Em primeiro lugar, é considerado um dos postulados da teoria de Jerne que tinha ficado fora do modelo B. Quando a população de um clone aumenta, estimulando outro clone para aumentar também sua população, o aumento da população deste último aumenta a inibição que exerce sobre o primeiro detendo o seu crescimento. Para modelar este fenômeno, foram usados além dos pesos da matriz de estimulação de efeito excitatório, que exercem uma influência positiva

sobre o campo, coeficientes de efeito inibitório, que exercem uma influência negativa sobre o campo. A segunda modificação corresponde à especificidade de cada idiótipo. No modelo, cada clone possui três atributos, e não apenas um como no modelo B: o parátopo, o idiótipo e a especificidade. A matriz de estimulação é tridimensional, pois para cada par parátopo-idiótipo existem várias especificidades possíveis. Se  $x_{kjm}$  representa a população de clones com parátopo  $k$ , idiótipo  $j$  e nível de especificidade  $m$ , então sua evolução entre os tempos discretos  $t$  e  $t + 1$  é dada por:

$$\begin{aligned}
 x_{kjm}[t + 1] = & (1 - \mu)x_{kjm}[t] + \frac{\mu}{2} \sum_{m'=m-1, m+1} x_{kjm'}[t] \\
 & + x_{kjm}[t] \sum_{p,q,r} (b_{kqr} - \alpha b_{pjr}) x_{pqr}[t] \\
 & - dx_{kjm}[t] + s_m,
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

onde

$\mu$  é a taxa de mutação para a especificidade;

$b_{kqr}$  é o coeficiente de afinidade entre o parátopo  $k$  e o idiótipo  $q$  com especificidade  $r$ ;

$\alpha$  é o coeficiente de inibição;

$d$  é a taxa de mortalidade e

$s_m$  é a taxa de inserção dos novos clones por parte da medula óssea, a qual depende da especificidade (segundo os autores o número de clones de baixa especificidade inseridos pela medula é maior do que o número de clones de alta especificidade pois eles são inseridos baseados em padrões genéticos que não estão correlacionados com os antígenos presentes).

O objetivo fundamental deste modelo foi estudar a evolução da especificidade da rede imunológica na presença de um antígeno. Os autores mostraram que a rede reconhece inicialmente o antígeno com um nível baixo de especificidade, ou seja, todos os clones de um tipo de idiótipo são estimulados, mas à medida que o

tempo transcorre, aqueles clones que reconhecem o antígeno com maior grau de especificidade são os que têm sua população aumentada.

Existem outras variações do modelo B usadas para analisar propriedades específicas da rede imunológica. Uma das propriedades amplamente estudadas é o estado homeostático da rede. Ou seja, a dinâmica da rede quando não está sendo atacada por antígenos. Este estado da rede, conhecido como atrator tem especial importância para a comprovação da teoria, pois segundo a Teoria da Seleção Clonal, um sistema imunológico que não tenha sido atacado por antígeno nenhum deveria ter todos os seus componentes em estado virgem e não deveria produzir anticorpos, mas nos sistemas imunológicos biológicos existem evidências da presença de anticorpos mesmo na ausência de antígenos. Segundo a Teoria da Rede Funcional, estes anticorpos são produto da resposta do sistema contra os idiótipos do próprio sistema. A presença destes anticorpos faz com que o sistema desenvolva uma nova reposta imunológica contra eles provocando o aumento na população dos idiótipos afins a esses anticorpos. O aumento destes idiótipos diminui a população dos anticorpos, mas por sua vez produz também um aumento na população dos idiótipos afins a eles chamados de anti-idiótipos. Com o aumento dos anti-idiótipos a população dos idiótipos diminui. Este mecanismo repetido para cada novo idiótipo que aumenta sua população manifesta-se como oscilações nas populações dos idiótipos do sistema. Bernardes e Zorzenon em [2] mostram uma variação do modelo B que analisa justamente este atrator da rede imunológica. Segundo estes autores, este atrator está no limite entre o comportamento totalmente estável e o estado caótico. O estado estável da rede (ponto fixo), está caracterizado pelo estado virgem de todos os componentes da rede e, portanto, pela ausência de anticorpos. Já o estado caótico está caracterizado por um comportamento completamente desordenado. No estado caótico a ativação se propaga por toda a rede e não podem ser identificados padrões de ativação. O atrator ideal seria então aquele em que ocorrem oscilações na população de um subconjunto pequeno de componentes do sistema que é sempre o mesmo, este seria o estado saudável do sistema, enquanto o atrator caótico poderia representar um sistema imunológico doente. Os autores mostram também que a memória da rede é resultado da dinâmica da rede e não resultado



da persistência de entidades com tempo de vida maior.

Bersini e Calenbuhr em [11] analisam um outro atrator para a rede. No seu trabalho estes autores utilizam uma outra variação do modelo B, conhecida como o modelo AB e que foi originalmente criada por Varela et al. [12]. Os autores estudam a dinâmica da rede idiotípica em configurações frustradas, dando origem a uma dinâmica de caos frustrado no qual existem oscilações não periódicas na população dos elementos da rede, diferentemente das oscilações periódicas que aparecem no modelo de Bernardes e Zorzenon. Existem outros trabalhos que mostram o comportamento caótico do modelo AB; as referências a esses trabalhos aparecem em [4]. O modelo AB possui em cada nó da rede duas equações, uma para a população dos linfócitos B, dada pela mesma equação do modelo B, e outra para representar a quantidade de anticorpos com o mesmo idiótipo dos linfócitos B do nó.

# Capítulo 3

## O Modelo

Neste capítulo, inicialmente serão feitas considerações sobre o desenvolvimento de modelos do sistema imunológico. Será apresentado com detalhes o modelo que está sendo proposto e finalmente serão feitas comparações com outros modelos e trabalhos estreitamente relacionados.

### 3.1 Modelagem do Sistema Imunológico

Como foi mostrado no capítulo anterior, o sistema imunológico é composto por um grande número de entidades que interagem entre si para produzir as funções imunológicas. Embora muitos dos mecanismos de interação sejam conhecidos, ainda existem inúmeros processos que não são bem entendidos. Do mesmo modo, ainda existem alguns aspectos desconhecidos sobre a forma como as interações dão origem à dinâmica do sistema. O objetivo dos esforços de modelagem em imunologia são melhorar a compreensão da dinâmica do sistema imunológico como um todo a partir do conhecimento das interações fundamentais entre os seus componentes. Até hoje foram desenvolvidos vários modelos para representar e explicar o comportamento do sistema usando as diferentes teorias sobre a sua dinâmica, principalmente a Teoria da Seleção Clonal e a Teoria da Rede Funcional.

No que diz respeito aos modelos matemáticos da rede funcional, o seu principal objetivo é provar a existência da rede e a sua relação com as funções imunológicas. Existem também inúmeros trabalhos que tentam mostrar qual seria o estado dinâmico homeostático da rede imunológica, como já foi mencionado no capítulo

anterior.

Existem outros modelos que fazem uma simulação temporal da dinâmica do sistema imunológico. Trata-se de modelos computacionais nos quais cada entidade do sistema é uma máquina de estados finita. Este tipo de modelos foi originalmente proposto por Seiden e Celada [13]. O objetivo fundamental deste tipo de modelos é substituir os experimentos *in-vivo* ou *in-vitro* pelos chamados experimentos *in-machina*. Este tipo de modelos permite representar com maior facilidade e semelhança com a biologia, que os modelos matemáticos da rede, as interações que acontecem entre os elementos do sistema, até mesmo os processos intracelulares,. Por esse motivo podem ser muito úteis para testar hipóteses e realizar experimentos a nível celular e molecular usando o computador (experimentos *in-machina*) antes de realizar os experimentos reais (*in-vivo* e *in-vitro*) que geralmente são mais custosos e mais difíceis de controlar e monitorar.

Além dos motivos relacionados com a biologia existem motivos na área da ciência da computação que levam ao desenvolvimento e aperfeiçoamento dos modelos do sistema imunológico. De forma similar às redes neurais, o sistema imunológico apresenta propriedades cognitivas que podem se aproveitadas em diferentes aplicações. Diferencialmente das redes neurais artificiais nas quais o processo de aprendizado é feito numa etapa prévia à sua utilização, os sistemas imunológicos artificiais desenvolvem sua memória à medida em que são utilizados. Atualmente existem aplicações para os sistemas imunológicos artificiais em muitos campos, por exemplo, na robótica para a navegação autônoma, em controle de sistemas para a identificação, síntese e controle adaptativo, em otimização para otimização combinatória, em redes neurais artificiais, em reconhecimento de padrões, em ciência cognitiva para resolver problemas indutivos, e muitos outros. Algumas destas aplicações para os sistemas imunológicos artificiais são apresentadas em [14].

## 3.2 O Modelo Proposto

Considere uma variante do “shape space” na qual cada clone é extremamente seletivo, um parátopo pode reconhecer apenas um idiótipo e o idiótipo pode

ser reconhecido apenas por um parátipo, com afinidade máxima. Nos clones biológicos, embora a seletividade seja grande, sabe-se que um parátipo é capaz de reconhecer mais de um idiótipo com afinidades diferentes. A força da ligação entre dois clones biológicos e o nível de estimulação do clone que está reconhecendo o outro dependem do grau de complementaridade entre o idiótipo de um e o parátipo do outro. Os clones biológicos nesta variante do “shape space” podem ser representados por meio de pequenas regiões contínuas do espaço nas quais agrupam-se os clones básicos com idiótipos semelhantes, sendo que regiões maiores correspondem a grupos de clones biológicos. Quanto maior for a região do “shape space” maior será o número de clones básicos que a entidade (“cluster”) poderá reconhecer e menor será a sua especificidade. A especificidade do “cluster” pode ser medida, então, pelo número de clones que ele pode reconhecer e pelo espalhamento no “shape space”. Quanto menor for o número de clones que o “cluster” pode reconhecer, maior será a sua especificidade e menor a região do “shape space” por ele ocupada; pode-se dizer que o “cluster” está mais concentrado. A posição do centro de massa do “cluster” determina o clone predominante no “cluster”, ou seja, o clone com que o “cluster” apresenta maior afinidade.

O modelo proposto utiliza uma rede de nós conectados por meio de arestas dirigidas. Cada nó da rede representa um “cluster” e as arestas ligam os “clusters” que interagem. Cada aresta tem um peso que corresponde à afinidade entre os “clusters” e que pode ser positivo ou negativo, dependendo de se a influência de um dos “clusters” sobre o outro é excitatória ou inibitória, respectivamente.

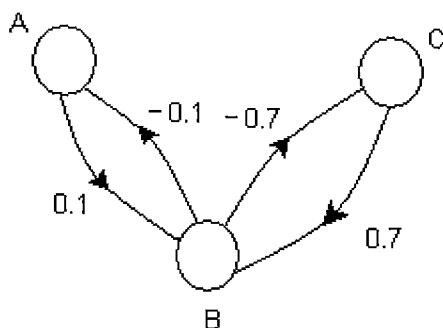


Figura 3.1: Rede com 3 nós

Na Figura 3.1 aparece uma rede com 3 nós. O nó A excita o nó B, o que quer dizer que os parátomos dos clones do nó B reconhecem os idiótipos dos clones do nó A com uma especificidade média de 0.1. A seta mostra justamente uma influencia neste sentido. Segundo a Teoria da Seleção Clonal, a presença de clones do tipo A faz com que os clones do tipo B fiquem excitados e comecem a se dividir, fazendo com que o seu número aumente. Agora, o aumento dos clones de tipo B provoca uma diminuição no número de clones do tipo A, porque os parátomos do tipo B vão se ligar aos idiótipos do tipo A, tirando clones do tipo A da rede. Desta forma a influência excitatória (positiva) do nó A sobre o nó B gera simultaneamente uma influência inibitória (negativa) do nó B sobre o nó A, o que está de acordo com a Teoria da Rede Funcional. Na rede da figura o nó B é excitado pelos nós A e C, enquanto os nós A e C são inibidos pelo nó B. Não existe interação entre os nós A e C. Isto quer dizer que os parátomos do nó B podem reconhecer, embora com especificidades diferentes, os idiótipos de A e C, enquanto os parátomos do A e C não reconhecem nenhum idiótipo da rede representada.

A especificidade de um “cluster” pode ser avaliada pelo número e valor dos pesos das ligações provenientes de outros “clusters”. Um “cluster” altamente específico terá poucas dessas ligações com pesos altos. No sistema imunológico, a especificidade da rede aumenta na presença de um antígeno. Quando um antígeno é reconhecido por algum linfócito do sistema imunológico, o linfócito começa a reproduzir-se. Devido à hipermutação, os idiótipos dos linfócitos resultantes têm pequenas diferenças com relação às células originais. As mutações que vão sobreviver são aquelas que possuem maior afinidade com o antígeno, as outras vão morrer. Este processo repetido várias vezes fará com que os linfócitos que fiquem no sistema sejam aqueles que só podem reconhecer esse antígeno e nenhum outro idiótipo. O aumento exagerado da especificidade dos clones da rede faz com que o sistema precise incrementar significativamente a variedade dos seus idiótipos e portanto o seu número de clones, para continuar garantindo que qualquer antígeno seja reconhecido. Para evitar que isto aconteça, ao mesmo tempo em que o processo de seleção clonal aumenta a especificidade da rede, a medula óssea, responsável pela inserção de novos linfócitos no sistema, diminui

essa especificidade. A medula cria linfócitos baseada em padrões genéticos pré-estabelecidos que não respondem à influência dos antígenos presentes, de forma que os idiótipos inseridos não têm correlação com os que já existem. Isto faz com que a diversidade de idiótipos na rede aumente e sua especificidade diminua. O processo de aumento da especificidade da rede reforça a sua memória, mas esta memória é temporária, pois por outro lado a medula óssea diminui a especificidade para garantir que, mantendo o número de clones dentro de limites apropriados, qualquer antígeno possa ser reconhecido. Pode-se dizer então que a seleção clonal faz com que os “clusters” do modelo se concentrem e que seu centro de massa se desloque na direção do clone mais afim ao antígeno mais numeroso, ao mesmo tempo em que a medula óssea os espalha inserindo clones totalmente descorrelacionados.

O modelo proposto é baseado no modelo B e possui dois sistemas de equações, um representando a população de clones em cada “cluster” da rede e o outro a afinidade com que os clones de cada “cluster” reconhecem os clones dos outros “clusters”.

A Equação 3.1 representa a população de clones de cada “cluster” da rede. Como já foi dito, cada “cluster” do “shape space” é representado por meio de um nó no grafo que representa a rede. A evolução entre os tempos discretos  $t$  e  $t + 1$  é dada por

$$x_i[t + 1] = x_i[t] + b + (pg(h^+[t]) - d)x_i[t] - uh^-[t], \quad (3.1)$$

onde

$x_i$  representa a população do “cluster”  $i$ ;

$b$  é a taxa de inserção de novos clones por parte da medula óssea;

$p$  é a taxa de proliferação;

$h^+$  é o campo excitatório;

$g$  é a função de ativação;

$d$  é a taxa de mortalidade de clones;

$u$  é a taxa de inibição e

$h^-$  é o campo inibitório.

Os campos dependem da população dos “clusters” vizinhos e da afinidade entre os idiótipos e os parátomos envolvidos, como mostram as Equações 3.2 e 3.3, onde  $N$  é o número total de “clusters”:

$$h^+[t] = \sum_{j=1}^N w_{ij}^+[t](x_j[t] + a_j[t]), \quad (3.2)$$

$$h^-[t] = \sum_{j=1}^N w_{ij}^-[t]x_j[t]. \quad (3.3)$$

Nessas equações,

$w_{ij}^+$  representa a afinidade entre os idiótipos dos clones do “cluster”  $j$  e os parátomos dos clones do “cluster”  $i$ ;

$a_i$  representa a quantidade de antígeno com epítipo tipo  $j$  e

$w_{ij}^-$  representa a afinidade com que os parátomos dos clones do “cluster”  $j$  reconhecem os idiótipos dos clones do “cluster”  $i$ .

Assim,  $w_{ij}^+$  representa o efeito excitatório do “cluster”  $j$  sobre o “cluster”  $i$  e por isso  $h^+$  é chamado de campo excitatório, enquanto  $w_{ij}^-$  representa o efeito inibitório do “cluster”  $j$  sobre o “cluster”  $i$  e por isso  $h^-$  é chamado de campo inibitório.

O termo de proliferação e o termo de morte de clones dependem do número de clones no “cluster”  $i$ . No caso da proliferação, são justamente os clones do “cluster”  $i$  que vão se dividir para formar novos, e então a proliferação só pode acontecer em função dos clones já existentes. Se não houvesse nenhum, mesmo que existisse um forte efeito excitatório, não haveria aumento no número de clones. No caso da morte, a variação é diretamente proporcional ao número de clones existentes também; quanto mais clones existam, mais são os que morrem. Agora, no caso da inibição não acontece o mesmo. Ela depende apenas do número de clones nos “clusters” que exercem uma influencia inibitória sobre o “cluster”  $i$ . Isto se deve ao fato de que esses são os clones que vão se ligar aos clones do “cluster”  $i$  para tirá-los do sistema e eles podem existir mesmo que não existam clones tipo  $i$ , deixando o sistema pronto para agir rapidamente se acontecer um

aumento repentino de clones no “cluster”  $i$ . A função de ativação  $g$  é uma função janela com limiares  $l_1$  e  $l_2$  (Figura 3.2) que permite modelar os três possíveis estados de ativação do clone, o estado virgem, o estado imune e o estado inibido.

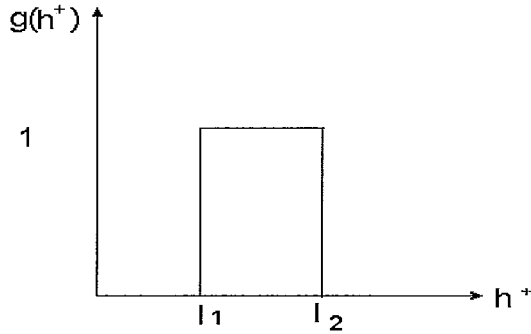


Figura 3.2: Função de ativação

A Equação 3.4 corresponde ao segundo sistema de equações que representa os valores da afinidade entre os “clusters” da rede. Estes valores de afinidade estão representados pelos pesos das arestas do grafo que representa a rede e correspondem ao efeito resultante da afinidade entre os parátomos dos clones  $i$  e os idiótipos do clone  $j$  e os idiótipos do clone  $i$  e os parátomos do clone  $j$ . Entre os instantes discretos  $t$  e  $t + 1$ , temos

$$w_{ij}^+[t + 1] = f_{ij}[t]w_{ij}^+[t] + r, \quad (3.4)$$

onde

$$f_{ij}[t] = \frac{\delta g(\eta_{ij}[t])}{\max_{j=1, \dots, N}(g(\eta_{ij}[t]))} + 1 - \frac{\delta}{2} \quad (3.5)$$

e

$$\eta_{ij}[t] = w_{ij}^+[t](x_j[t] + a_j[t]). \quad (3.6)$$

Nas Equações 3.4 e 3.5,

$f_{ij}$  representa o fator de expansão ou contração dos pesos;

$r$  corresponde ao ruído inserido pela medula óssea e

$\delta$  representa a diferença entre o fator máximo de escalação dos pesos e o fator máximo de contração.



O valor dos pesos é atualizado em função do fator  $f_{ij}$  que por sua vez depende da afinidade entre os “clusters” e da sua população. O produto do peso com que os clones  $j$  excitam os clones  $i$  pela quantidade de clones do “cluster”  $j$  representa a influencia excitatória do “cluster”  $j$  sobre o “cluster”  $i$ . Os “clusters”  $j$  que exercem influências excitatórias maiores fazem com que as mutações do “cluster”  $i$  mais afins sobrevivam enquanto as outras morram e desapareçam. Como resultado, o “cluster”  $i$  fica mais apto para reconhecer os “clusters”  $j$  que exercem maior influência excitatória e menos apto para reconhecer os outros, o que significa um incremento na especificidade do “cluster”  $i$ . No modelo está sendo usada uma função linear para determinar o fator de atualização dos pesos. Essa função é dada pela Equação 3.5 e aparece na Figura 3.3. O máximo produto peso-população determina o fator máximo de expansão do peso e os outros fatores são determinados avaliando a função. Os produtos que geram um fator maior que um expandem o peso, enquanto os produtos que geram fatores menores que um contraem o peso. O valor que determina a rapidez com que os pesos são alterados e portanto a rapidez com que a especificidade da rede varia é  $\delta$ .

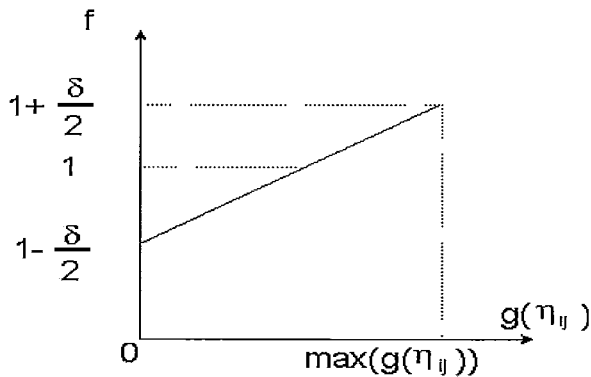


Figura 3.3: Função de atualização de pesos

Em conjunto, todos os pesos  $w_{ij}^+$  que representam a ação estimuladora dos “clusters” sobre os outros é chamado de matriz de estimulação, enquanto o conjunto dos pesos  $w_{ij}^-$  que representam a ação inibitória é chamado de matriz de inibição. No modelo, a matriz de inibição  $w^-$  é igual a  $-(w^+)^T$  em qualquer instante de tempo.

Como já foi dito anteriormente, a seleção clonal aumenta a especificidade da rede enquanto a medula óssea a diminui. Para representar esta diminuição na

especificidade usa-se o termo de ruído ( $r$ ) com amplitude máxima  $R$ . Quanto maior o valor de  $R$ , maior será o espalhamento provocado pela inserção de clones por parte da medula óssea.

Os antígenos, que são entidades estranhas à rede, são inseridos num dos “clusters” em função do seu epítipo. Eles são colocados no “cluster” cujo idiótipo é o mais parecido com o epítipo do antígeno. Estes antígenos não possuem parátipo e portanto não podem produzir uma influência inibitória sobre os outros “clusters”. Por isso, sua presença afeta apenas o campo exitatório. A remoção destes antígenos do sistema é feita através de uma função que depende da presença dos clones com parátipos complementares aos epítipos dos antígenos, e que são aqueles que influenciam inibitoriamente o “cluster” onde o antígeno foi inserido. A equação que descreve a evolução da quantidade de antígeno entre os instantes discretos  $t$  e  $t + 1$  num “cluster” é a Equação 3.7:

$$a_i[t + 1] = a_i[t] - \tau \sum_{j=1}^N w_{ij}^- [t] x_j [t], \quad (3.7)$$

onde

$a_i$  representa a quantidade de antígeno e

$\tau$  é a taxa de remoção de antígeno da rede.

### 3.3 Relação com Outros Modelos

Existem duas diferenças importantes entre o modelo B original e o modelo proposto. Em primeiro lugar, no modelo proposto foi considerada a inibição que os “clusters” estimulados exercem sobre os “clusters” estimuladores, o que faz parte da teoria de Jerne. Em segundo lugar, os pesos das matrizes de estimulação e inibição não são mantidos constantes, mas são atualizados para simular as variações que acontecem na especificidade com que os “clusters” da rede são capazes de reconhecer os antígenos apresentados.

Com relação ao modelo de Harada e Ikegami [10], existem três diferenças. A primeira corresponde à ação inibidora dos “clusters” estimulados sobre os “clusters” estimuladores, que no modelo de Harada e Ikegami depende da

população do “cluster” inibido e no modelo proposto não. Para Harada e Ikegami a inibição é função da população dos “clusters” inibidos, mas diferentemente da ação estimuladora, a inibidora não depende dessa população. No caso da estimulação são os clones do “cluster” estimulado os que vão se reproduzir; portanto, quanto maior o seu número a sua proliferação será também maior. Mas no caso da inibição, ela depende apenas dos clones do “cluster” inibidor, pois são eles que vão eliminar os clones do “cluster” inibido, e sua ação permanece mesmo que não exista nenhum clone no “cluster” inibido. A segunda diferença corresponde à dinâmica dos pesos das conexões da rede. No modelo de Harada e Ikegami a relação entre os “clusters” é caracterizada por três aspectos, a afinidade entre o parátipo de um e o idiótipo do outro, a afinidade entre o idiótipo de um e o parátipo do outro e a especificidade com que os parátipos e idiotipos se reconhecem. Mas essas quantidades são estáticas, mudando somente a população dos clones. O aumento da especificidade na rede está caracterizado pelo aumento da população naqueles clones com maiores valores de especificidade entre parátipos e idiotipos. No modelo proposto, os pesos não permanecem estáticos, mas mudam dinamicamente como resultado da interação entre os “clusters” da rede e os antígenos encontrados. A terceira diferença está relacionada com o fato de que no modelo de Harada e Ikegami é simulado apenas o aumento de especificidade da rede, mas não a diminuição dessa especificidade devida à inserção de clones por parte da medula óssea. Este mecanismo biológico faz com a memória da rede seja temporária, mas ao mesmo tempo garante que a rede reconheça qualquer antígeno mesmo tendo enfrentado durante muito tempo o ataque de um só tipo de antígeno. Se a rede pudesse apenas incrementar sua especificidade, na presença de apenas um tipo de antígeno ela acabaria podendo reconhecer somente a esse antígeno, mas na realidade isso não acontece, justamente porque existe um equilíbrio entre o processo de aumento e o de diminuição da especificidade. Estas são as características inéditas do modelo proposto: a independência do efeito inibidor da população do “cluster” inibido, a variação dinâmica dos pesos da rede para refletir o aumento da especificidade dos clones e a inserção de ruído nos pesos para representar a diminuição da especificidade provocada pela medula óssea.

# Capítulo 4

## Resultados

Para testar o desempenho do modelo foi criado um programa que simula o seu funcionamento. Neste capítulo serão apresentados os resultados obtidos em vários testes levados a cabo usando o programa. O objetivo destes testes é mostrar que o comportamento do modelo reproduz qualitativamente o comportamento do sistema imunológico biológico.

O programa desenvolve a simulação do sistema imunológico em duas etapas. Na primeira são geradas as matrizes de estimulação e inibição que representam a topologia inicial da rede. Para determinar a matriz de estimulação são escolhidos números aleatórios entre zero e dois. A matriz de inibição, como já foi dito anteriormente, é o simétrico da matriz transporta da matriz de estimulação. Na segunda etapa é simulada a evolução no tempo da rede gerada na etapa anterior. Para iniciar a simulação são escolhidas populações para cada nó aleatoriamente.

Os resultados são apresentados por meio de figuras que representam as populações das entidades envolvidas no funcionamento da rede imunológica para o caso do modelo proposto. Como as entidades representadas no modelo são dois, os clones idiotípicos de cada nó da rede e os antígenos inseridos, existem dois tipos de gráficos, cada um representa uma das entidades. As figuras 4.1, 4.2 e 4.3, são exemplos do primeiro tipo de gráficos. Trata-se de gráficos tridimensionais utilizados para mostrar a evolução no tempo da população de clones de cada nó da rede. O eixo  $x$ , do gráfico, corresponde ao tempo, ou seja, a cada um dos “time-steps” da simulação, no eixo  $y$  aparecem cada um dos nós da rede representados por meio de um número e o eixo  $z$  representa a população de clones. Portanto, a superfície obtida mostra como varia a população de clones em cada nó da rede

enquanto o tempo transcorre. Este tipo de figuras é útil para analisar o estado homeostático da rede e as alterações que sofre quando um antígeno é inserido.

O segundo tipo de gráficos corresponde a gráficos bidimensionais, como os apresentados nas Figuras 4.4, 4.5 e 4.6. Nestes gráficos é representada a população de antígeno num nó determinado da rede. O eixo  $x$  corresponde ao tempo e o eixo  $y$  à quantidade de antígeno. As curvas obtidas representam a resposta da rede perante o antígeno. Nestas figuras as linhas verticais aparecem no instante em que o antígeno é inserido na rede, a partir deste momento as curvas mostram como o antígeno vai sendo eliminado enquanto o tempo transcorre. A memória da rede manifesta-se através da capacidade para eliminar o antígeno em um tempo menor, cada vez que ele é inserido. Este tipo de figuras é útil para analisar a resposta e a memória imunológica da rede.

Para levar a cabo os testes é necessário determinar valores adequados para os vários parâmetros do modelo. O processo de determinação destes valores é complicado, pois é difícil estabelecer uma relação direta entre os parâmetros biológicos do sistema imunológico e os parâmetros do modelo, devido fundamentalmente à dificuldade para estabelecer uma relação proporcional entre os dois sistemas. Por este motivo, nos trabalhos que utilizam este tipo de modelos, os parâmetros são geralmente determinados seguindo um critério de conveniência.

O valor mais conveniente dos parâmetros depende diretamente de algumas características particulares da topologia da rede utilizada, como, por exemplo, dos pesos das arestas e principalmente do número de nós da rede. A maior parte dos trabalhos que usam modelos matemáticos da rede imunológica apresentam resultados usando um número pequeno de nós, já que é mais fácil analisar o comportamento do modelo e determinar o valor adequado dos parâmetros quando a rede possui poucos nós. Neste trabalho será analisado inicialmente o comportamento de uma rede pequena de apenas cinco nós. Os resultados obtidos servirão para a análise posterior de uma rede maior de cem nós.

## 4.1 Uma Rede de Cinco Nós

Para determinar os valores dos parâmetros foi analisado em primeiro lugar o estado homeostático da rede mantendo os parâmetros que provocam a evolução da especificidade e os limiares da função de ativação da proliferação clonal ( $l_1$  e  $l_2$ ) desativados. A homeostase de um sistema biológico é seu estado de equilíbrio, ou seja, o estado que prevalece depois dos efeitos transitórios devidos a alguma alteração no seu equilíbrio terminarem. Os parâmetros relacionados com o estado homeostático são a taxa de inserção de clones por parte da medula óssea ( $b$ ), a taxa de morte de clones ( $m$ ), a taxa de proliferação ( $p$ ) e a taxa de inibição ( $u$ ). Os outros parâmetros foram mantidos em valores que não afetam o funcionamento da rede ( $t = 0$ ,  $\delta = 0$ ,  $R = 0$ ,  $l_1 = 0$ ,  $l_2 = 10000$ ). Nas primeiras simulações, levadas a cabo para determinar os valores dos parâmetros, as matrizes de estimulação ( $w^+[0]$ ) e de inibição ( $w^-[0]$ ) utilizadas foram as seguintes:

$$w^+[0] = \begin{pmatrix} 0 & 0.3669 & 0.3703 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1.8244 & 0 \\ 0 & 0.8022 & 0 & 0 & 0.4865 \\ 1.1319 & 0 & 0.9573 & 0 & 1.0544 \\ 0.6080 & 0.4870 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

e

$$w^-[0] = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & -1.1319 & -0.6080 \\ -0.3669 & 0 & -0.8022 & 0 & -0.4870 \\ -0.3703 & 0 & 0 & -0.9573 & 0 \\ 0 & -1.8244 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.4865 & -1.0544 & 0 \end{pmatrix}.$$

Para fazer a escolha inicial dos parâmetros foram utilizados dois critérios. O primeiro foi manter a evolução temporal dos estados transitórios e permanentes da rede dentro de períodos de tempo razoáveis para evitar que as simulações fossem muito demoradas, dificultando assim a repetição sucessiva dos experimentos, ou que pelo contrário fossem tão rápidas que não permitissem apreciar as variações de estado. O segundo critério foi manter os números que representam as populações de cada nó em valores pequenos, para evitar a necessidade de manipular números muito grandes que pudessem provocar a saturação da rede. Em sentido amplo, estes números são valores representativos das populações e podem corresponder a milhares ou mesmo milhões de clones.

Durante os testes foi possível identificar três comportamentos bem diferentes (atratores) no estado homeostático da rede e que dependem dos parâmetros já mencionados. A rede pode alcançar um estado permanente de equilíbrio populacional (Figura 4.1), no qual, depois de um período de variações as populações dos nós atingem valores que não mudam mais. O segundo comportamento corresponde a um estado de oscilações limitadas (Figura 4.2). Neste estado as variações populacionais ocorrem entre valores máximos e mínimos que permanecem iguais durante o tempo de simulação. O último comportamento possível corresponde a um estado no qual as populações dos nós crescem indefinidamente provocando a saturação da rede (Figura 4.3).

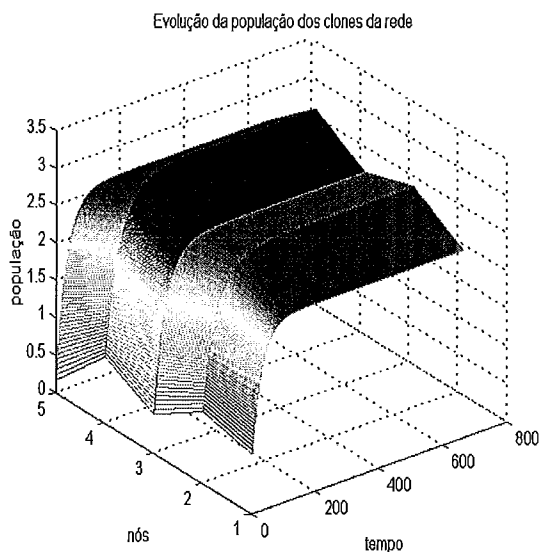


Figura 4.1: Rede com atrator estático ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002$ )

A taxa de inserção de clones ( $b$ ) e a taxa de morte de clones ( $m$ ) determinam se a população dos nós da rede pode variar dentro de valores limitados ou se o crescimento populacional vai ser ilimitado. Quando o efeito de morte dos clones é pequeno comparado com o efeito de inserção de novos clones, a população dos nós cresce indefinidamente. Este comportamento não é biologicamente possível, pois sabe-se que não acontece uma explosão demográfica no sistema imunológico devido a ele permanecer regulado. Portanto, os valores dos parâmetros que determinam este comportamento ficam descartados.

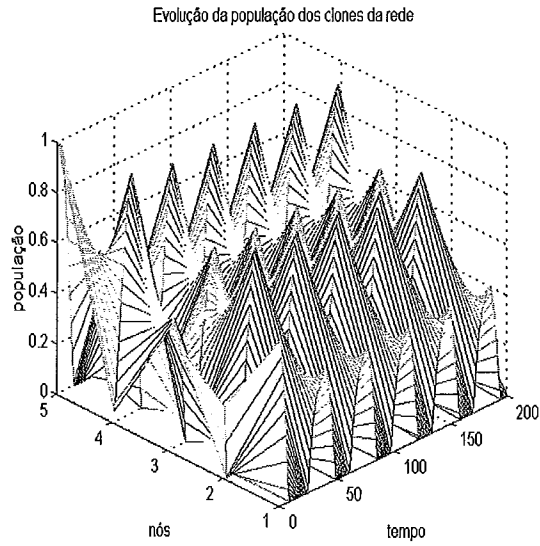


Figura 4.2: Rede com atrator oscilatório ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2$ )

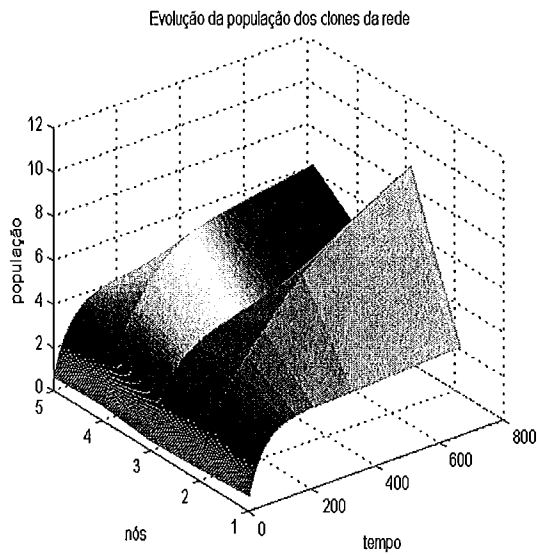


Figura 4.3: Rede com aumento populacional ilimitado ( $b = 0.08, m = 0.02, p = 0.001, u = 0.002$ )



Os outros dois parâmetros, ou seja, a taxa de proliferação ( $p$ ) e a taxa de inibição ( $u$ ) determinam o comportamento oscilatório da rede. Se o efeito produzido pela proliferação for muito maior do que o efeito produzido pela inibição, as oscilações podem atingir valores extremamente altos e eventualmente saturar a rede. Assim, para manter a rede dentro de limites de operação razoáveis, estes dois efeitos devem estar equilibrados. Quando ambos os efeitos são muito parecidos a rede deixa de oscilar e apresenta um estado permanente estático.

Não é possível decidir neste momento qual dos dois atratores (o oscilatório ou o equilibrado) é o ponto de operação ideal do sistema. Isto só será possível depois de analisar as funções imunológicas apresentadas pela rede quando funciona em cada um destes pontos de operação.

O passo seguinte para a determinação dos valores é observar as funções imunológicas, principalmente a resposta imunológica e a memória imunológica. Os parâmetros estritamente relacionados com estas funções são a taxa de remoção de antígeno ( $\tau$ ) e a taxa de aumento da especificidade da rede ( $\delta$ ). Para testar a memória imunológica foi inserida uma quantidade razoável de antígeno no nó número 2 três vezes. A primeira análise foi feita usando o atrator estático da rede.

O valor de  $\tau$  influencia apenas a velocidade com que o antígeno é tirado da rede, se o seu valor for pequeno o tempo que o antígeno permanece na rede é grande, fazendo com que o tempo de simulação deva ser maior para observar os efeitos da memória imunológica. De outro lado, se  $\tau$  for muito grande, o antígeno é eliminado muito rapidamente o que dificulta a apreciação da memória imunológica. Na Figura 4.4 aparece o efeito de um valor de  $\tau$  muito grande; na Figura 4.5 o efeito de um  $\tau$  muito pequeno e na Figura 4.6 o efeito de um valor mediano de  $\tau$ .

O valor de  $\delta$  tem uma influência fundamental na memória da rede. Quanto maior seja este valor melhor será a memória da rede, mas se for muito grande pode provocar a saturação ou quase saturação da rede (Figura 4.7), além de dificultar a resposta imunológica contra um outro tipo de antígeno que entre em contato com a rede. Esta dificuldade se deve a que a rede atinge uma alta especificidade para lutar contra o primeiro antígeno muito rapidamente. Por outro lado, se o

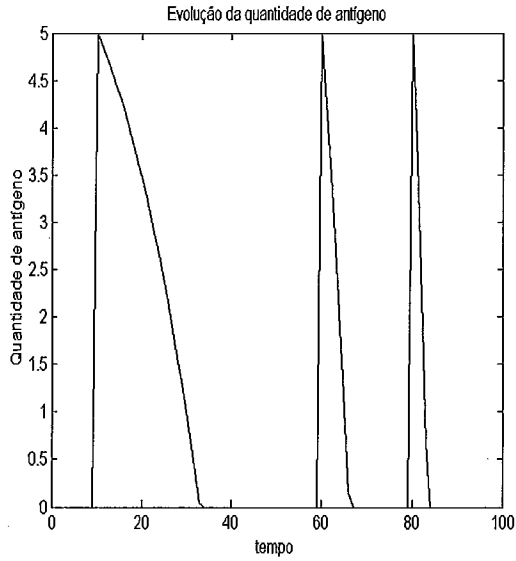


Figura 4.4: Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valor de  $\tau$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 1, \delta = 0.06$ )

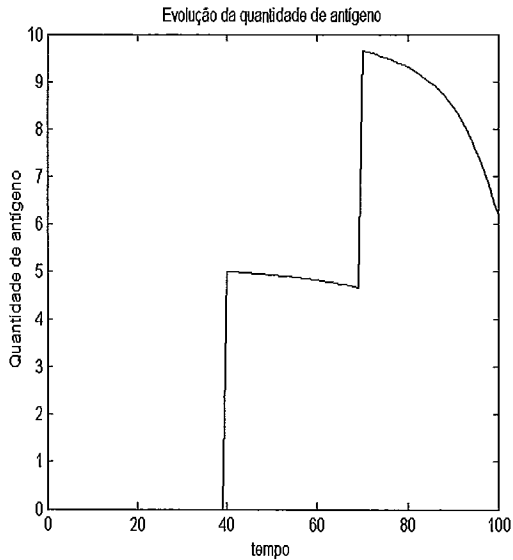


Figura 4.5: Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valor de  $\tau$  muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.001, \delta = 0.06$ )

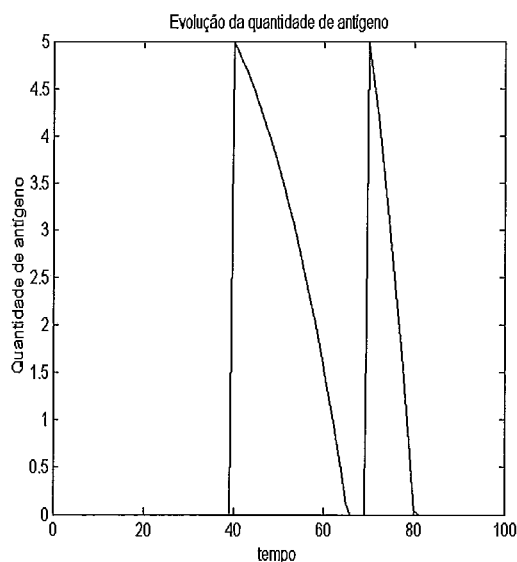


Figura 4.6: Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valores de  $\tau$  e  $\delta$  adequados. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06$ )

valor de  $\delta$  for muito pequeno a memória imunológica será fraca (Figura 4.8). A resposta que se obtém de um valor adequado para  $\delta$  aparece na Figura 4.6.

O último parâmetro relacionado com a memória imunológica é a amplitude do ruído inserido pela medula óssea ( $R$ ). Para determinar o valor desta amplitude é necessário inserir pelo menos dois antígenos na rede. Isto foi feito através da injeção de um antígeno no nó 3 e outro no nó 2. Um valor muito baixo neste parâmetro pode fazer com que a rede tenha dificuldades para tirar um outro antígeno do sistema como mostra a Figura 4.10. Por outro lado, um valor muito elevado faz com que a rede perca sua memória, pois o efeito espalhador da medula acaba anulando o efeito de aumento da especificidade, como mostra a Figura 4.9, e pode eventualmente provocar até a saturação da rede. Valores adequados para este parâmetro fazem com que a rede mantenha a memória desenvolvida contra o primeiro antígeno e que ainda seja capaz de desenvolver uma resposta imunológica eficiente contra o segundo antígeno, como mostra a Figura 4.11.

Para determinar os valores dos limiares da função de ativação da proliferação clonal,  $l_1$  e  $l_2$ , é importante lembrar que a função a ser avaliada é a soma dos produtos dos pesos das arestas pela soma da população e do antígeno de cada nó

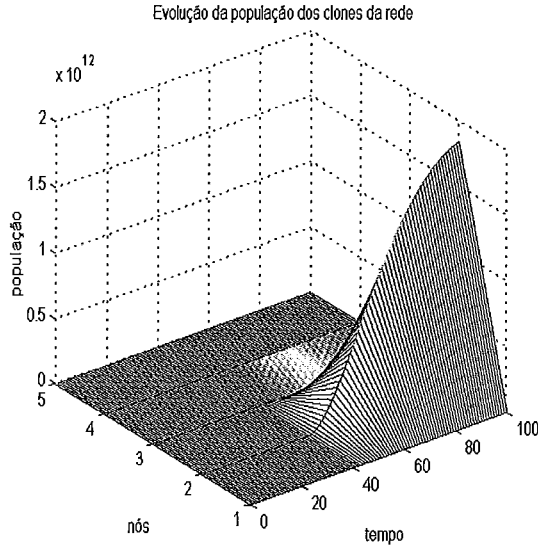


Figura 4.7: Evolução da rede imunológica lutando contra antígeno no nó 2. Valor de  $\delta$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.6$ )

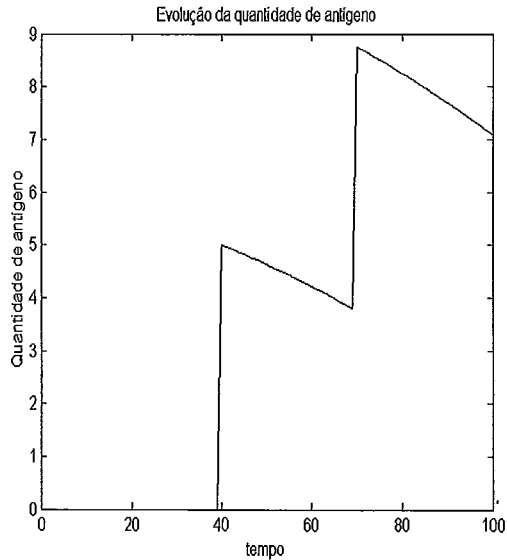


Figura 4.8: Resposta imunológica contra antígeno no nó 2. Valor de  $\delta$  muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.006$ )

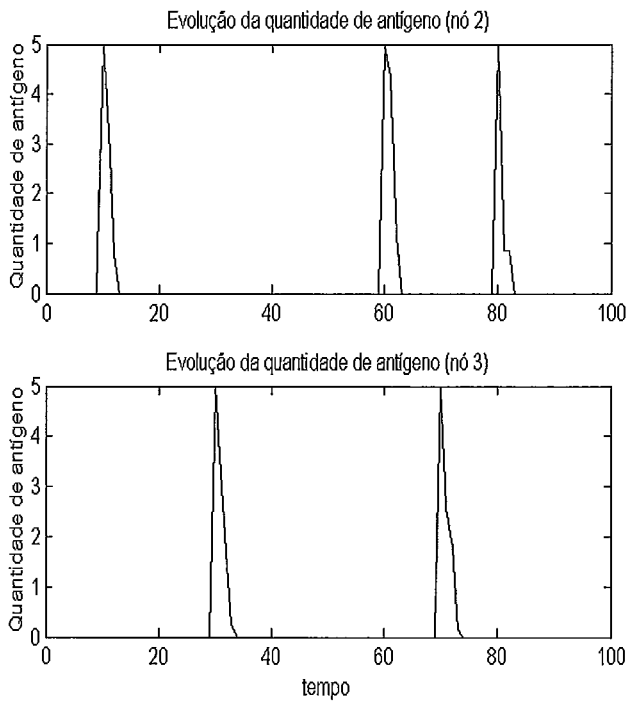


Figura 4.9: Resposta imunológica. Valor de  $R$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 20$ )

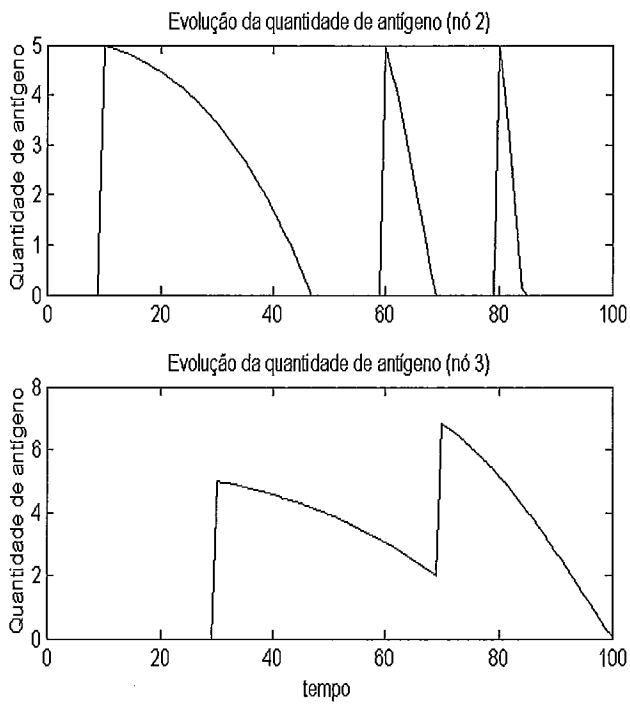


Figura 4.10: Resposta imunológica. Valor de  $R$  muito pequeno ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.0002$ )

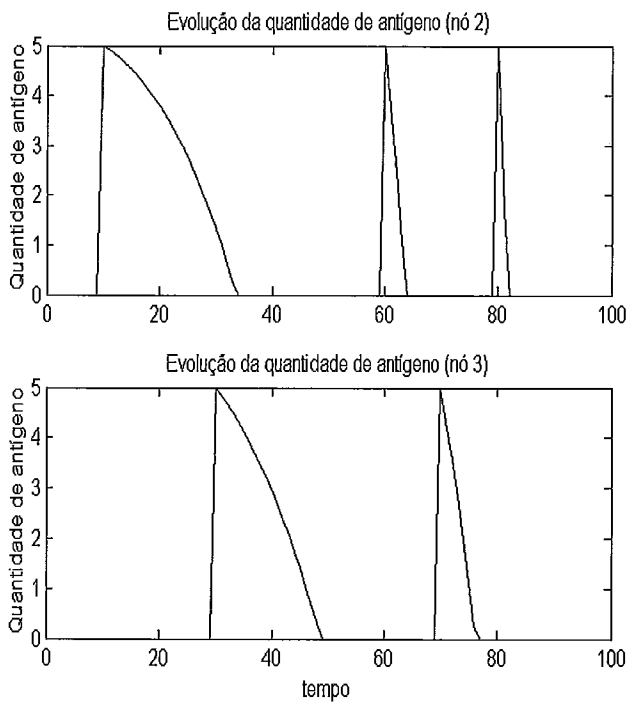


Figura 4.11: Resposta imunológica. Valor de  $R$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05$ )

da rede (Equação 3.2). Portanto, os valores possíveis devem estar na ordem de grandeza desse somatório. Vamos analisar em primeiro lugar o efeito de  $l_2$ . Este parâmetro deve representar a tolerância da rede à presença de uma quantidade elevada de antígeno. Em geral, uma quantidade grande de antígeno é um valor muito maior do que as populações dos nós da rede. Como as populações estão na ordem de grandeza das unidades, 50 pode ser considerada uma quantidade de antígeno grande. Nas Figuras 4.12, 4.13, 4.14, 4.15, 4.16 e 4.17 aparecem os efeitos sobre a evolução da rede e a resposta imunológica de alguns valores de  $l_2$ .

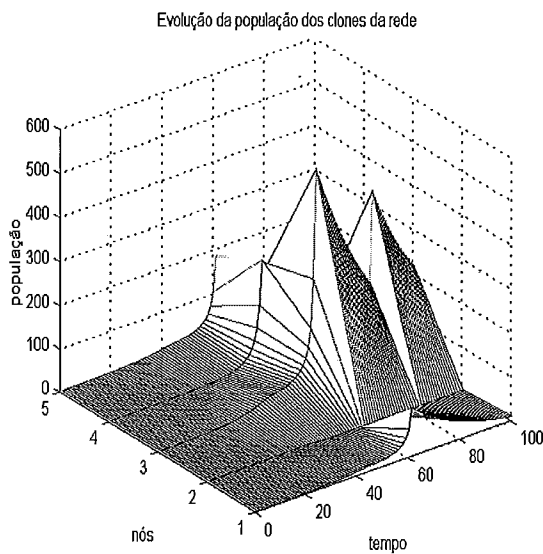


Figura 4.12: Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de  $l_2$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 1000$ )

Como mostram as figuras 4.12, 4.13, 4.14 e 4.15, os valores de  $l_2$  muito grandes (1000 e 100) fazem com que a rede não seja capaz de desenvolver tolerância contra uma quantidade de antígeno de 50. Para  $l_2 = 1000$  a rede desenvolve uma resposta muito eficiente, já para  $l_2 = 100$  a resposta é bem menos eficiente, mas ainda existe, o que não é desejável. Um valor de  $l_2 = 10$ , pelo contrario, bloqueia totalmente a proliferação clonal para essa quantidade de antígeno, como mostram as Figuras 4.16 e 4.17, mas sem interferir na resposta contra uma quantidade de antígeno de 5, que é a quantidade que está sendo usada nos testes. Na Figura 4.18, mostra-se o efeito de  $l_2 = 10$  para uma quantidade de antígeno de 5.



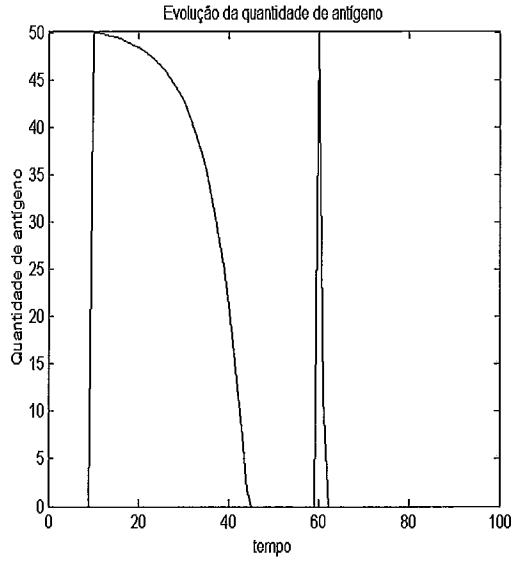


Figura 4.13: Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de  $l_2$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 1000$ )

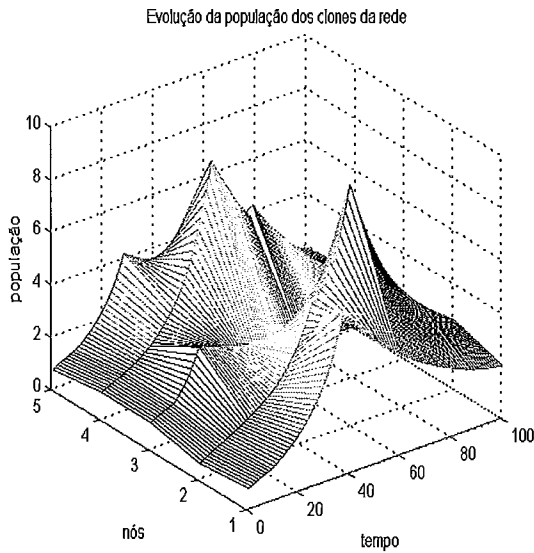


Figura 4.14: Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de  $l_2$  grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 100$ )

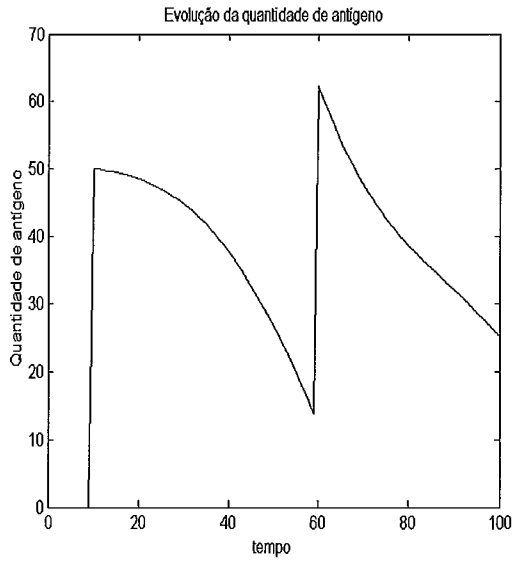


Figura 4.15: Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de  $l_2$  grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 100$ )

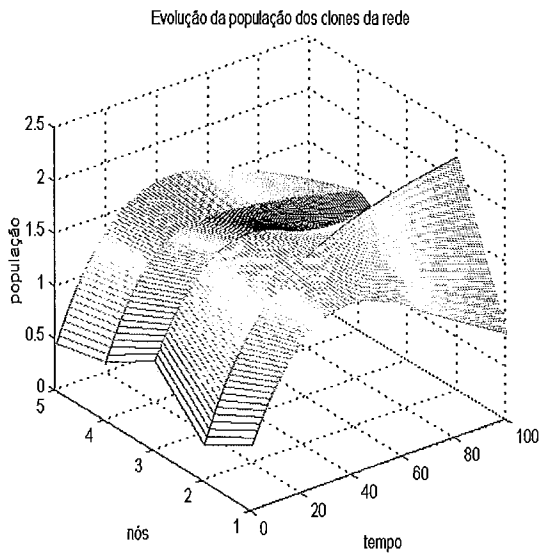


Figura 4.16: Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de  $l_2$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10$ )

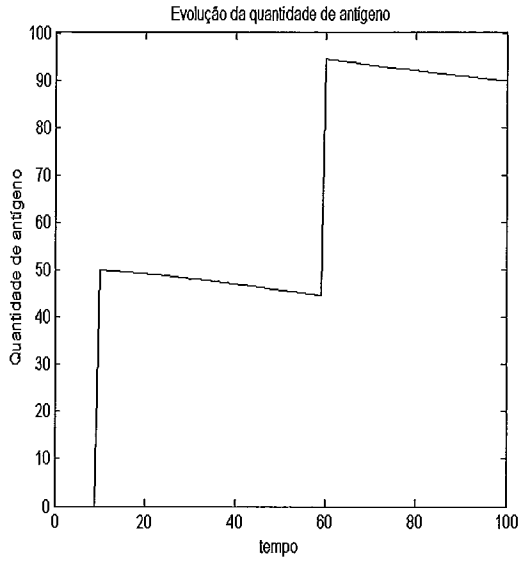


Figura 4.17: Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 50. Valor de  $l_2$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10$ )

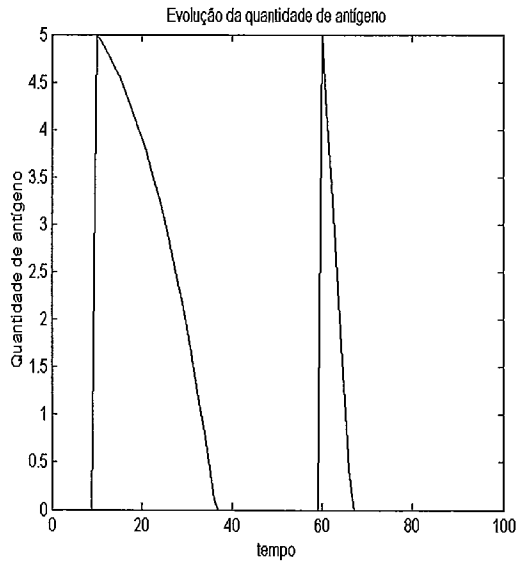


Figura 4.18: Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de  $l_2$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10$ )

O valor adequado de  $l_1$  deve ser pequeno com relação ao somatório dos produtos dos pesos das arestas pela soma da população e do antígeno dos nós da rede para não atrapalhar o seu desempenho perante as quantidades de antígeno usadas nos testes e impedir a proliferação clonal para quantidades pequenas de idiotípicos excitatórios. Nas Figuras 4.19, 4.20, 4.21, 4.22, 4.23 e 4.24 aparecem os efeitos sobre a evolução da rede e a resposta imunológica de alguns valores de  $l_1$ . Como mostram as Figuras 4.19 e 4.20 um valor de  $l_1$  muito grande (5 no caso) interfere negativamente sobre a resposta imunológica e portanto não pode ser utilizado. Os valores de  $l_1$  pequenos (1 e 0.1) têm uma influência muito parecida sobre o desempenho da rede, como mostram as Figuras 4.21, 4.22, 4.23 e 4.24, mas será escolhido o valor 1, o qual não interfere na resposta perante a quantidade de antígeno usada, mas pode evitar proliferações de populações maiores de clones idiotípicos que ainda são muito pequenas para serem consideradas importantes.

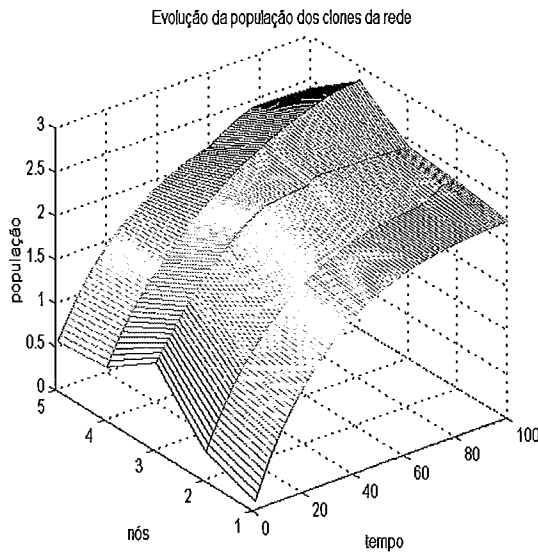


Figura 4.19: Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de  $l_1$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 5, l_2 = 10$ )

Agora será analisado o comportamento da rede usando o atrator oscilatório. Neste caso existe um grande problema: como a rede nunca alcança a estabilidade, os resultados obtidos não se repetem. Às vezes é possível conseguir uma resposta relativamente boa, mas dificilmente ela se repete, mesmo usando altas taxas de

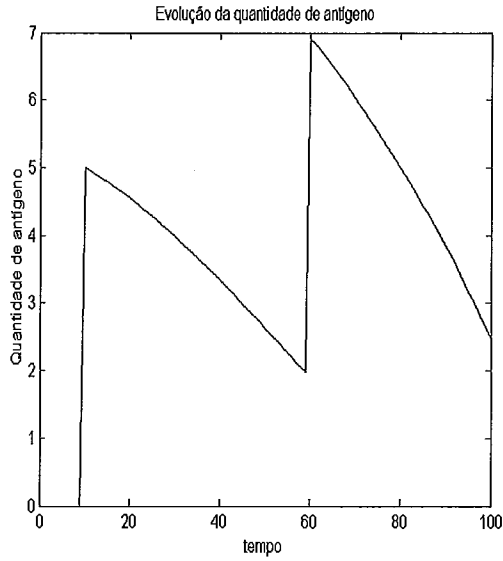


Figura 4.20: Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de  $l_1$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 5, l_2 = 10$ )

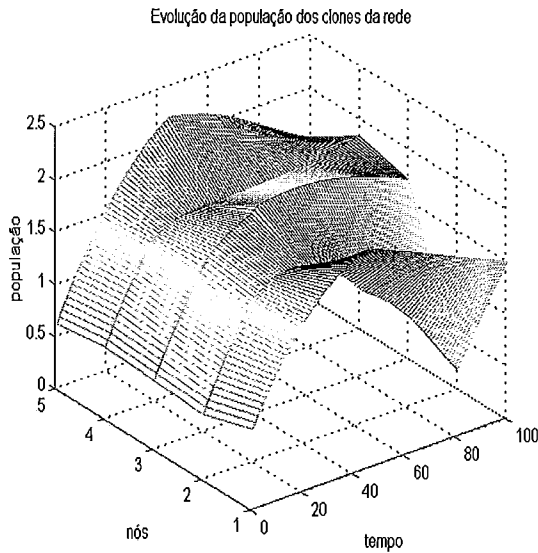


Figura 4.21: Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de  $l_1$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

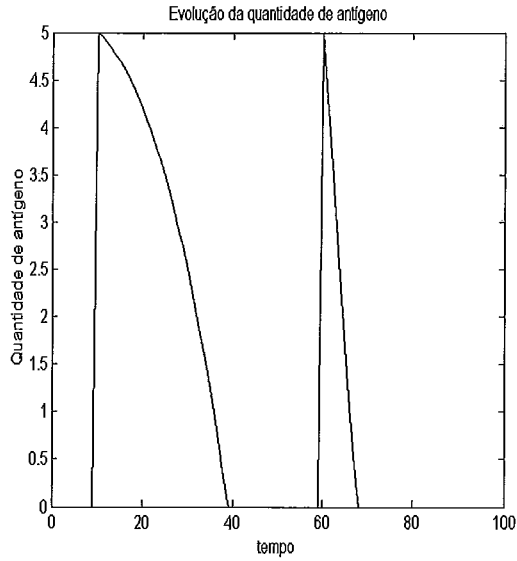


Figura 4.22: Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de  $l_1$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

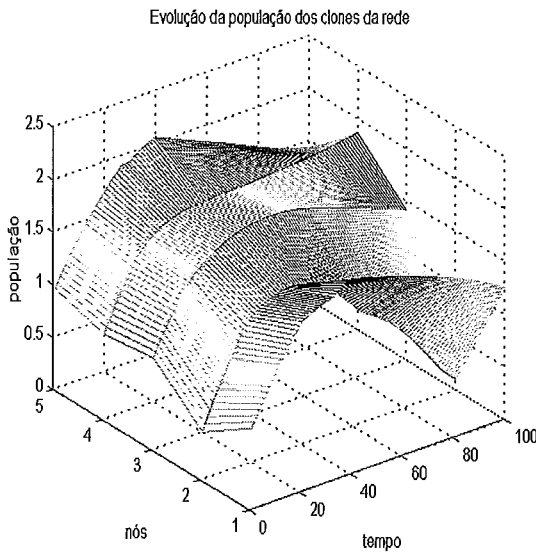


Figura 4.23: Evolução da rede lutando contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de  $l_1$  muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 10$ )

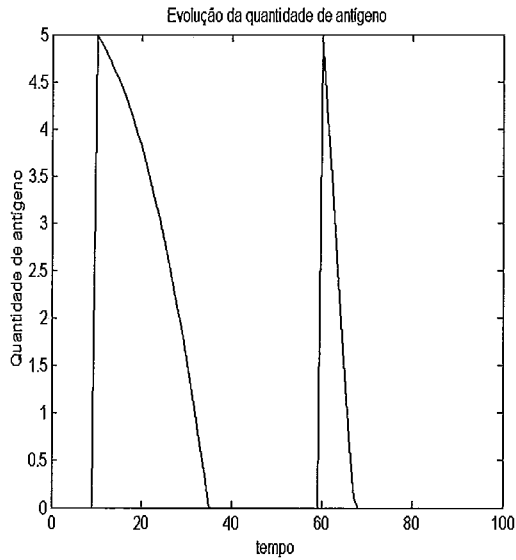


Figura 4.24: Resposta imunológica da rede contra uma quantidade de antígeno de 5. Valor de  $l_1$  muito pequeno. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 10$ )

aumento da especificidade ( $\delta$ ), como se mostra nas Figuras 4.25, 4.26 e 4.27. Nas duas últimas figuras a resposta apresenta um certo grau de memória, mas elas são bastante diferentes uma da outra. Este resultado sugere que a rede imunológica biológica não pode trabalhar num ponto de operação como este, pois não garante uma memória imunológica nem uma resposta imune tão eficiente quanto a que apresenta a mesma rede trabalhando num atrator estático.

Diante dos resultados mostrados até agora, conclui-se que o atrator adequado para a rede é o atrator estático e que um conjunto conveniente de parâmetros é:  $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1$  e  $l_2 = 10$ . Este conjunto de parâmetros será utilizado daqui em diante salvo, em casos explicitamente indicados.

Uma vez estabelecidos os parâmetros adequados para o funcionamento do modelo, serão analisados vários aspectos relativos ao desempenho do modelo. O primeiro aspecto a ser analisado é o estado homeostático da rede sem a presença de antígenos.

A forma da superfície que representa a evolução da população dos nós da rede depende das matrizes de estimulação e inibição. Nas Figuras 4.28 e 4.29

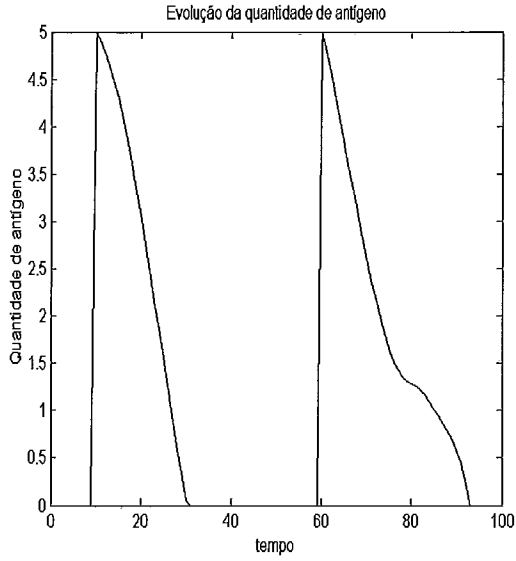


Figura 4.25: Resposta imunológica de uma rede com atrator oscilatório. Primeira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2, \tau = 0.2, \delta = 0.5, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

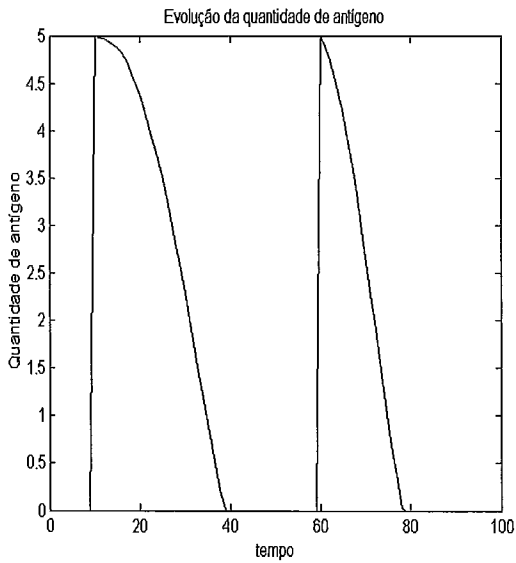


Figura 4.26: Resposta imunológica de uma rede com atrator oscilatório. Segunda simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2, \tau = 0.2, \delta = 0.5, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )



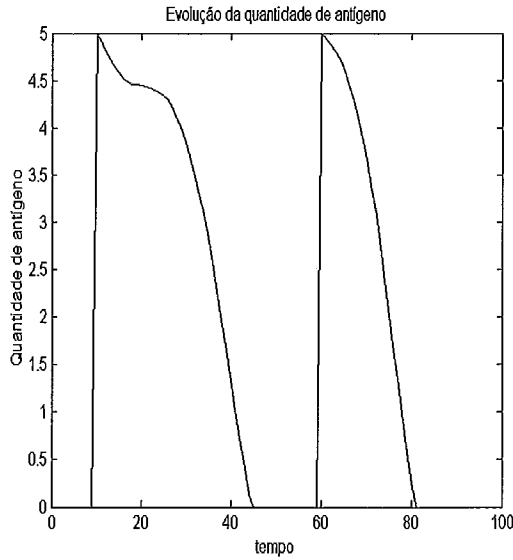


Figura 4.27: Resposta imunológica de uma rede com atrator oscilatório. Terceira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.01, u = 0.2, \tau = 0.2, \delta = 0.5, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

aparece representada a evolução da população para duas matrizes de estimulação diferentes, sem evolução da especificidade, isto é,  $w_1^+[0]$  é a matriz de estimulação utilizada na Figura 4.28 e  $w_2^+[0]$  a matriz utilizada na Figura 4.29, sendo dadas por

$$w_1^+[0] = \begin{pmatrix} 0 & 0.3669 & 0.3703 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1.8244 & 0 \\ 0 & 0.8022 & 0 & 0 & 0.4865 \\ 1.1319 & 0 & 0.9573 & 0 & 1.0544 \\ 0.6080 & 0.4870 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

e

$$w_2^+[0] = \begin{pmatrix} 0 & 1.0321 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.5380 & 0.1512 & 0 & 0.0641 & 0.6077 \\ 0.3839 & 0.7162 & 0 & 0 & 0.9536 \\ 0.9411 & 0.3822 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

A ativação dos parâmetros de evolução da especificidade faz com que a forma das superfícies sofra alterações, como mostram as Figuras 4.30 e 4.31. Mais ainda, como o ruído inserido é aleatório, as formas obtidas em experimentos sucessivos usando a mesma matriz de ativação e os mesmos parâmetros já não

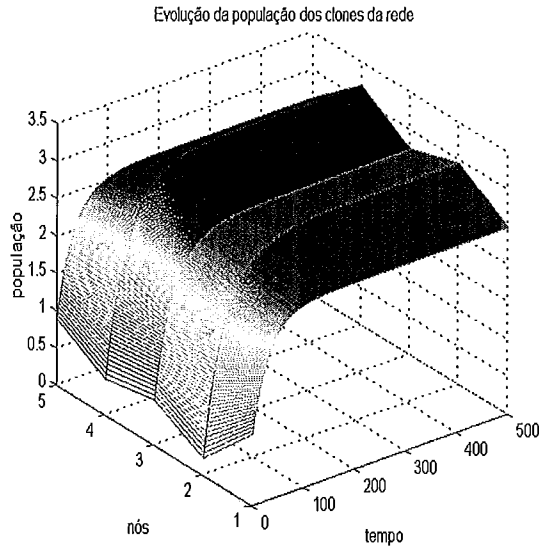


Figura 4.28: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  sem evolução da especificidade. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

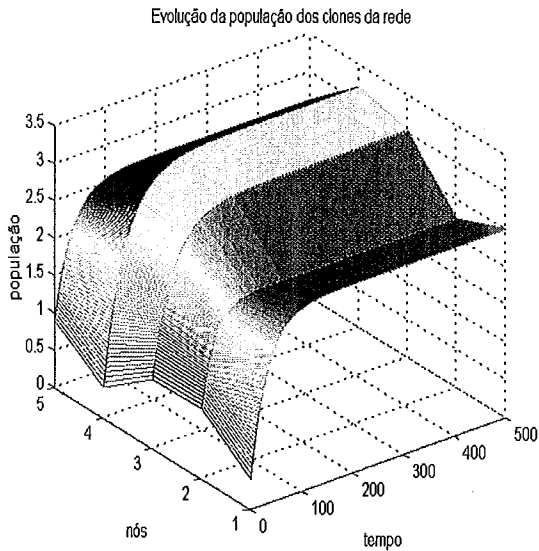


Figura 4.29: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_2^+[0]$  sem evolução da especificidade. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

são iguais (Figuras 4.30 e 4.32), como acontecia antes de ativar os parâmetros de evolução da especificidade. As oscilações que aparecem com a ativação da evolução da especificidade são interessantes, pois elas não comprometem a resposta imunológica da rede, como é o caso do atrator oscilatório, mas são coerentes com as evidências experimentais da existência de oscilações nos idiótipos do sistema imunológico biológico.

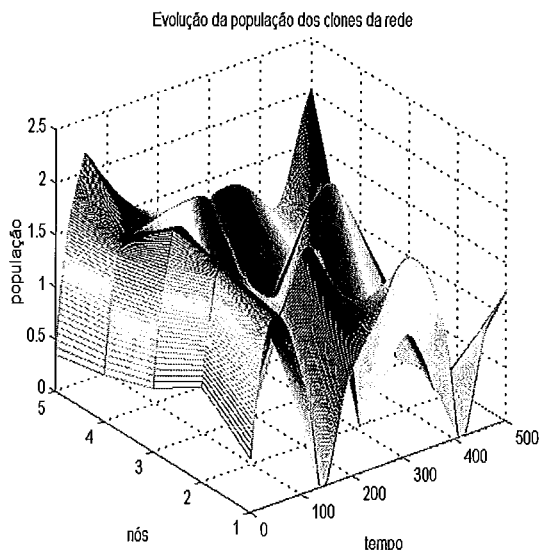


Figura 4.30: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  com evolução da especificidade. Primeira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

Os próximos testes têm como objetivo demonstrar que, apesar das oscilações que apresenta a evolução populacional da rede e até mesmo das diferenças na forma da superfície, a resposta imunológica é muito parecida e igualmente eficiente. As Figuras 4.33 e 4.34 mostram a primeira simulação e as Figuras 4.35 e 4.36 a segunda. Em ambas as simulações foi usada  $w_1^+[0]$  como matriz inicial de estimulação.

A matriz de estimulação inicial não tem uma importância muito elevada para obter uma resposta imunológica boa, como se mostra nas Figuras 4.34 e 4.37, obtidas usando as matrizes de estimulação  $w_1^+[0]$  e  $w_2^+[0]$ , respectivamente. Isto se deve ao efeito produzido pela evolução da especificidade.

Agora vamos ver qual é a resposta imunológica que apresenta a rede com

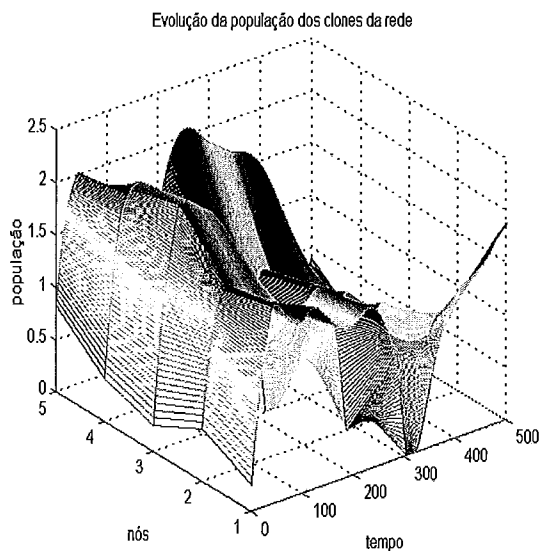


Figura 4.31: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_2^+[0]$  com evolução da especificidade. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

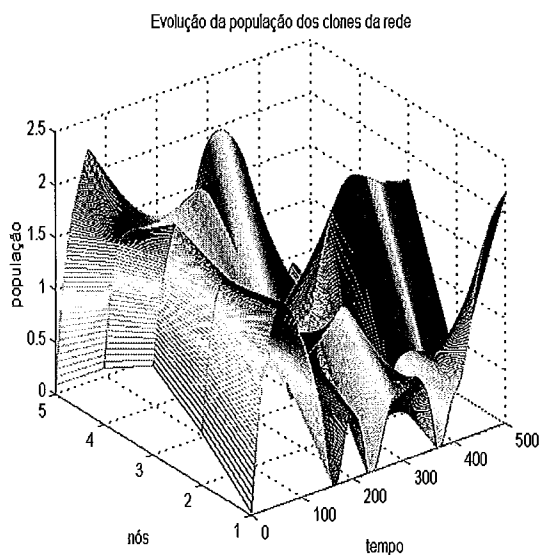


Figura 4.32: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  com evolução da especificidade. Segunda simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

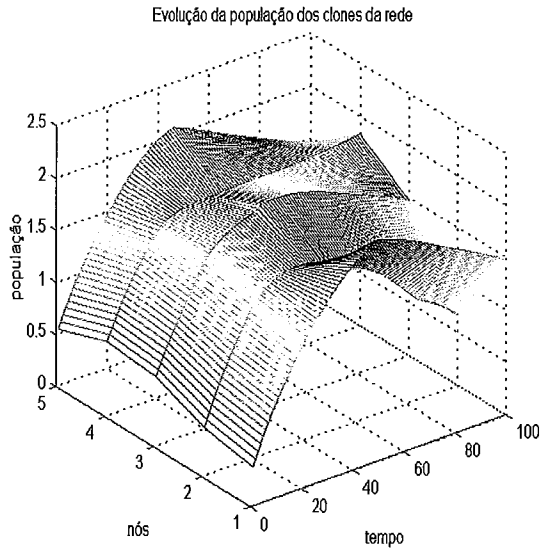


Figura 4.33: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$ . Primeira simulação ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

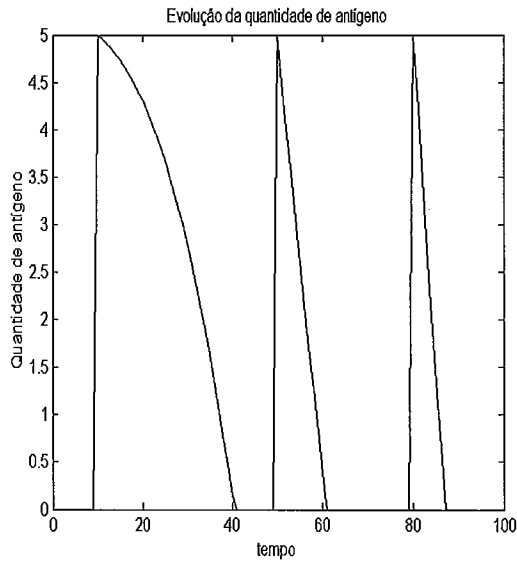


Figura 4.34: Resposta imunológica da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$ . Primeira simulação. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

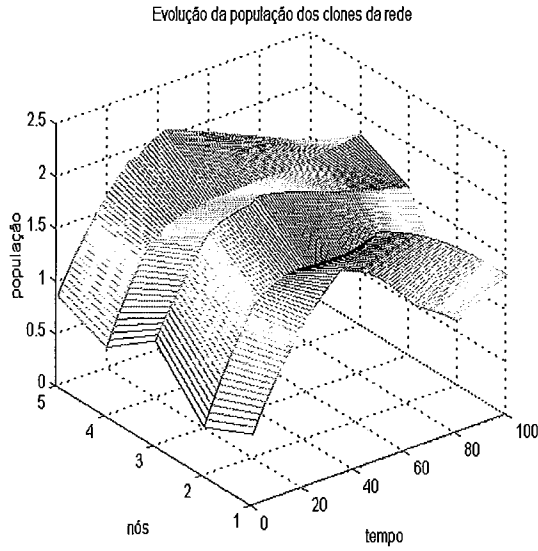


Figura 4.35: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$ . Segunda simulação ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

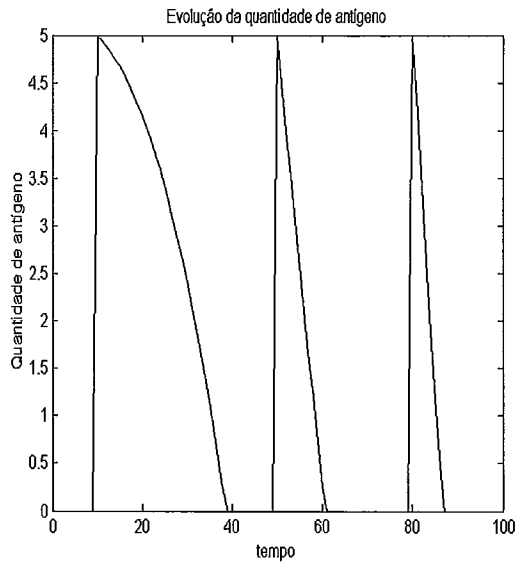


Figura 4.36: Resposta imunológica da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  segunda simulação ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

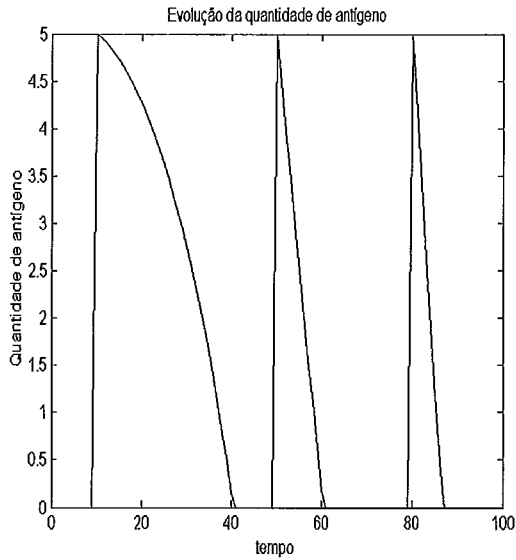


Figura 4.37: Resposta imunológica da rede com matriz de estimulação  $w_2^+[0]$  ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  com a evolução da especificidade desativada (Figuras 4.38 e 4.39).

Como se pode perceber, embora a rede apresente alguma memória imunológica, o desempenho está muito aquém daquele que a mesma rede apresenta quando está ativa a evolução da especificidade.

Para analisar a influência do ruído inserido no modelo, a rede recebeu três ataques de um antígeno inserido no nó 3, dois ataques com um antígeno no nó 4 e dois ataques de um antígeno no nó 5. As Figuras 4.40 e 4.41 mostram a rede quando a inserção de ruído está ativa e as Figuras 4.42 e 4.43 quando a inserção está desativada. Como se pode perceber, quando o ruído não está sendo inserido, a rede responde bem ao antígeno inserido em primeiro lugar, mas apresenta problemas para lutar contra os outros antígenos.

Finalmente será analisada a resposta da rede perante um ataque massivo de antígenos em todos os seus nós. As Figuras 4.44 e 4.45 mostram a resposta da rede com todas as suas características ativas. A rede neste caso é capaz de lutar eficazmente contra todos os antígenos. As Figuras 4.46 e 4.47 mostram o desempenho da rede sem estabelecer o limiar de tolerância, isto é, com  $l_2$ . Neste

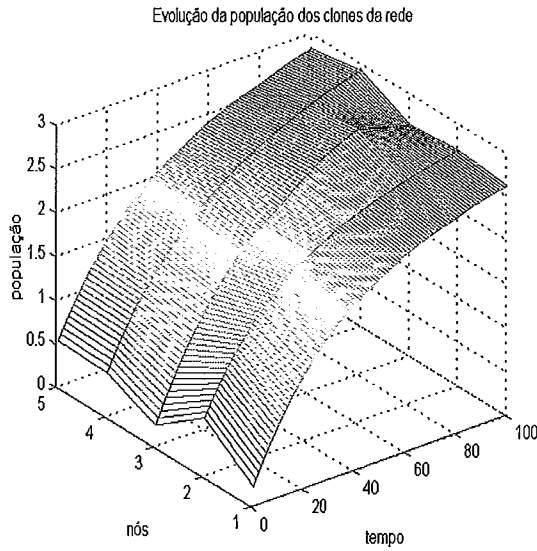


Figura 4.38: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  sem evolução da especificidade ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

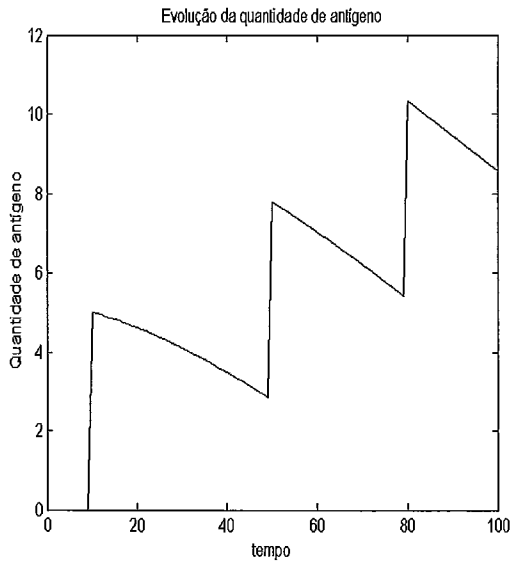


Figura 4.39: Resposta da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  sem evolução da especificidade ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.02, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )



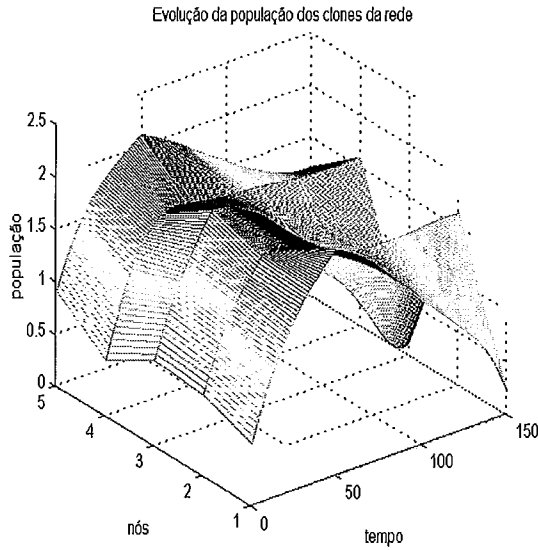


Figura 4.40: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  com inserção de ruído ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

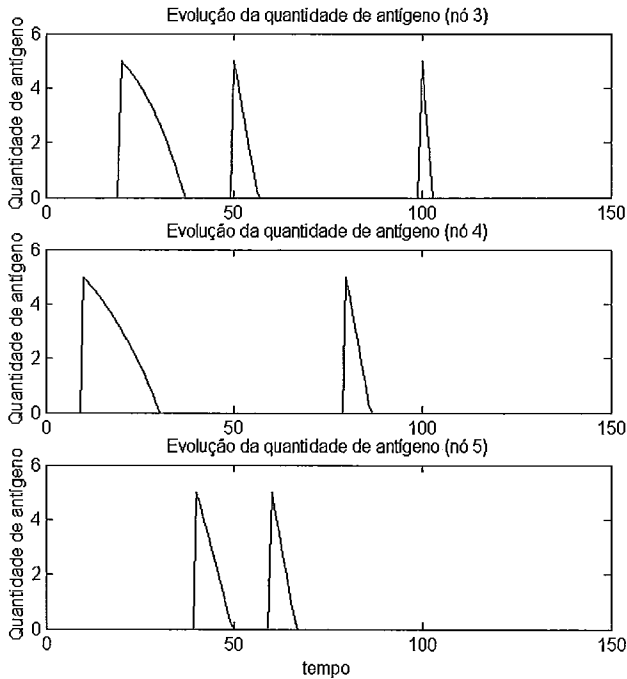


Figura 4.41: Resposta da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  com inserção de ruído ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

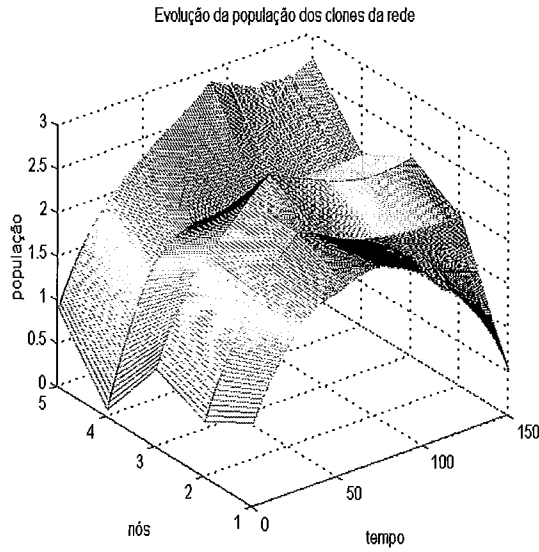


Figura 4.42: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  sem inserção de ruído ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

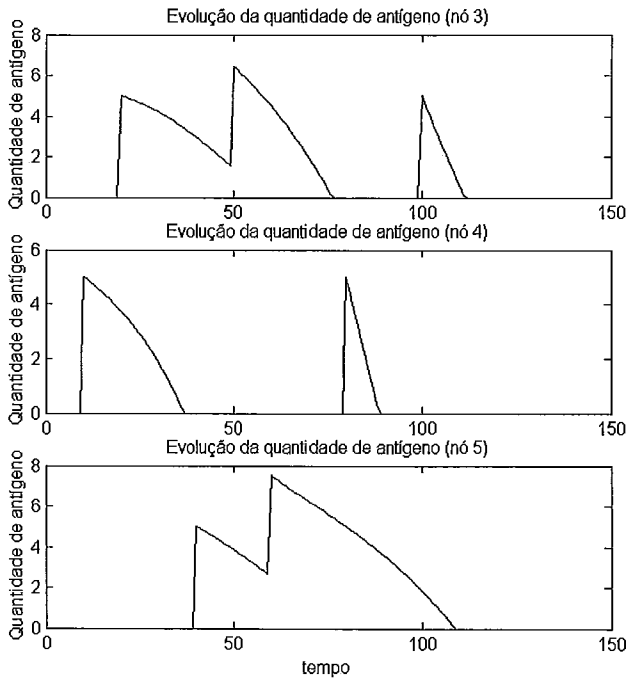


Figura 4.43: Resposta da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  sem inserção de ruído ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

caso a rede ainda é capaz de lutar contra todos os antígenos, mas acontece um aumento desmesurado da população em dois dos nós da rede, o que levaria à saturação da rede se o período de simulação fosse maior. O uso do limiar de tolerância garante que o sistema não se sature mesmo recebendo um ataque em todos os seus nós. As Figuras 4.48 e 4.49 mostram a resposta da rede com os parâmetros de evolução da especificidade desativados. Nestas condições a rede apresenta sérias dificuldades para lutar contra os antígenos.

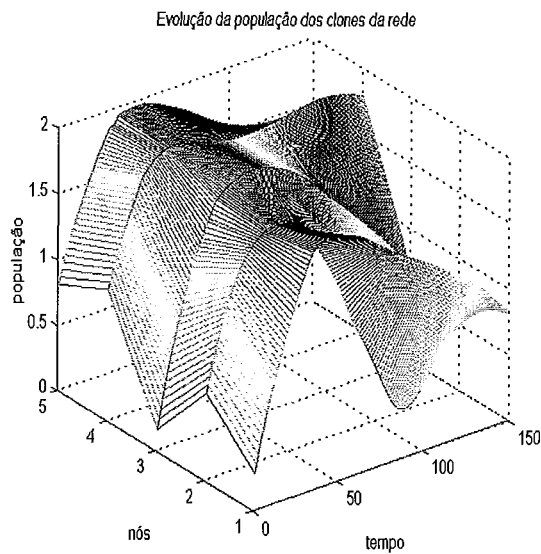


Figura 4.44: Resposta da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

## 4.2 Uma Rede de Cem Nós

A segunda rede a ser analisada é uma rede de cem nós. Como já foi dito anteriormente, os valores adequados dos parâmetros do modelo dependem diretamente do número de nós da rede, e portanto, é preciso obter outros valores para o caso da rede que vai ser analisada a seguir. Para facilitar o processo de determinação dos parâmetros, serão utilizadas algumas conclusões obtidas a partir da análise da rede menor. O primeiro critério a ser considerado é que o atrator mais adequado para a rede com a evolução da especificidade desativada é o atrator estático. Serão também utilizados como referência os parâmetros obtidos

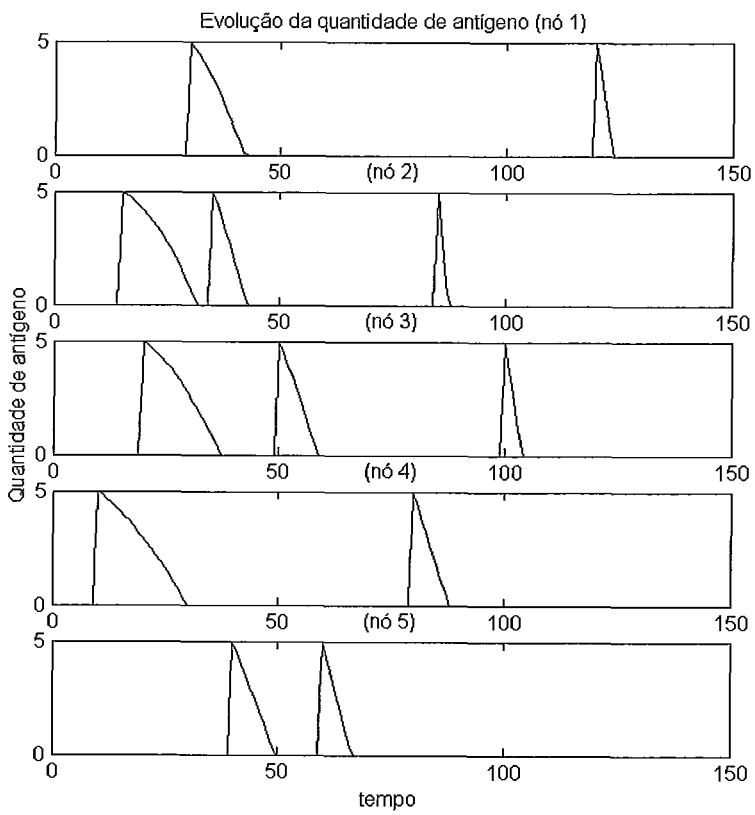


Figura 4.45: Resposta da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$  ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

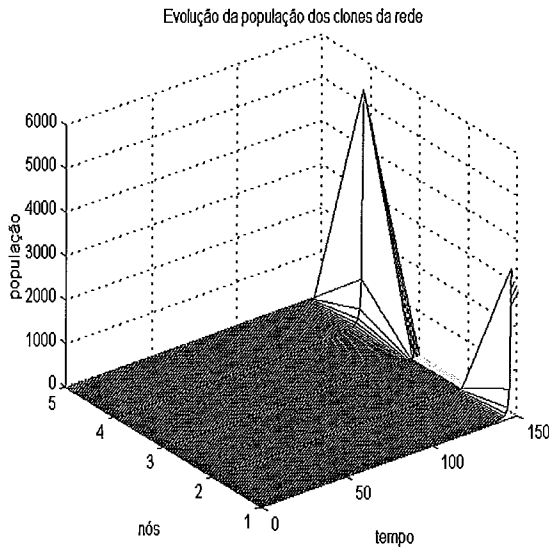


Figura 4.46: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$ . Limiar de tolerância desativado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10000$ )

para a rede de cinco nós, os quais serão mantidos sempre que possível.

A Figura 4.50 mostra a evolução da rede usando os mesmos parâmetros utilizados para a rede de cinco nós, enquanto a Figura 4.51 mostra a evolução da rede com os novos parâmetros. Em ambas as figuras os parâmetros de evolução da especificidade foram mantidos desativados e os limiares de ativação em valores que não interferem no desempenho da rede. Os parâmetros usados na rede de cinco nós fazem com que a população dos nós cresça em determinados momentos, provocando a quase saturação da rede. Uma pequena variação na taxa de mortalidade reproduz o atrator estático similar ao utilizado na rede de cinco nós.

Para determinar o parâmetro relacionado com o aumento da especificidade ( $\delta$ ) é preciso analisar a resposta imunológica. Novamente será usado o parâmetro obtido para a rede de cinco nós como base para obter o novo. A Figura 4.52 mostra a resposta imunológica da rede usando o mesmo parâmetro utilizado na rede de 5 nós, enquanto a Figura 4.53 corresponde ao parâmetro alterado.

Para determinar o valor mais adequado para a amplitude do ruído será usado, novamente, o valor obtido para a rede de cinco nós. O resultado aparece na

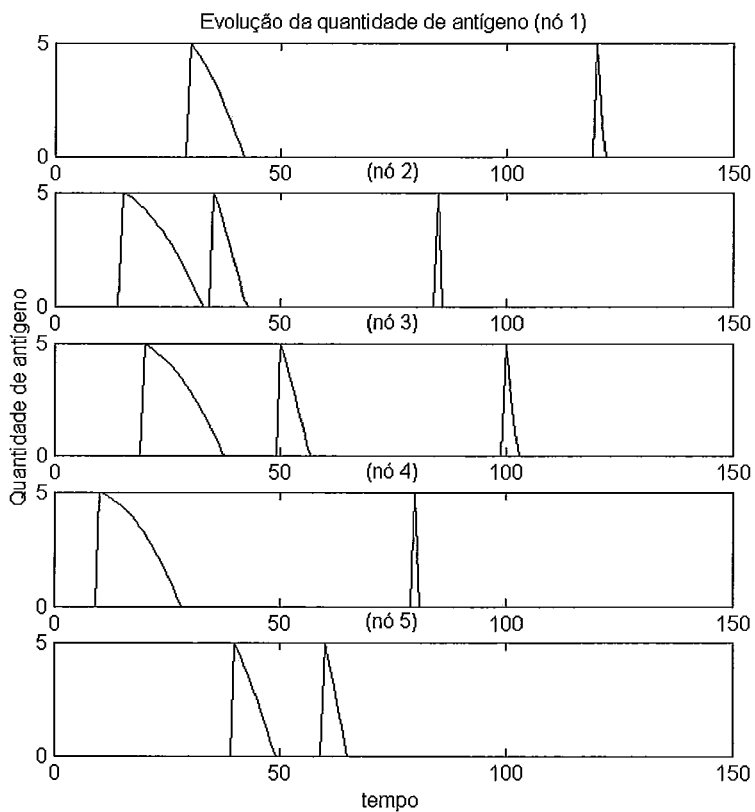


Figura 4.47: Resposta da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$ . Limiar de tolerância desativado. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.06, R = 0.05, l_1 = 1, l_2 = 10000$ )

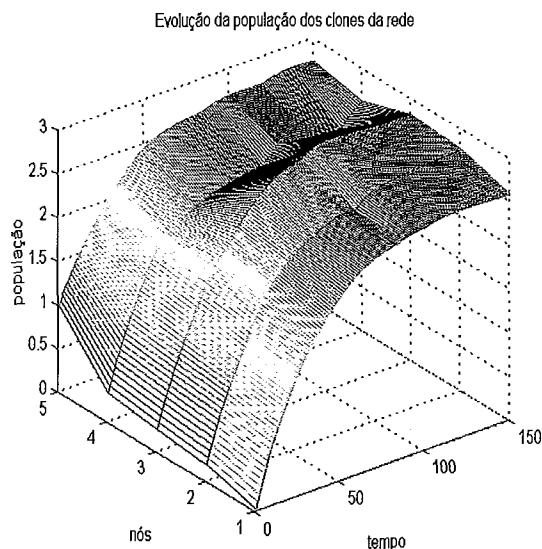


Figura 4.48: Evolução da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$ . Evolução da especificidade desativada. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )

Figura 4.54, sendo um bom resultado e indicando que o valor pode ser usado para a rede de cem nós também.

Como o valor do limiar  $l_1$  foi escolhido em função da população de cada nó e para o caso da rede de cem nós os valores das populações dos nós são muito parecidos aos valores na rede cinco nós, este parâmetro será mantido igual ao utilizado anteriormente.

Para o caso de  $l_2$ , como está sendo usada uma quantidade maior de antígeno, é preciso aumentar o seu valor, para que a rede desenvolva tolerância para quantidades de antígeno maiores a 100. As Figuras 4.55, 4.56, 4.57 e 4.58 mostram a evolução da rede e a resposta imunológica para dois valores diferentes de  $l_2$  perante o ataque de uma quantidade de antígeno de 100.

O valor de 250 para  $l_2$  é adequado, pois consegue eliminar a proliferação clonal para quantidades de antígeno de 100 ou maiores, mas não interfere na resposta para a quantidade de antígeno de 30 que está sendo usada nos testes, como mostra a Figura 4.59.

O conjunto final de parâmetros obtidos para a rede de cem nós é, então:  $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0.05, l_1 = 0.1,$

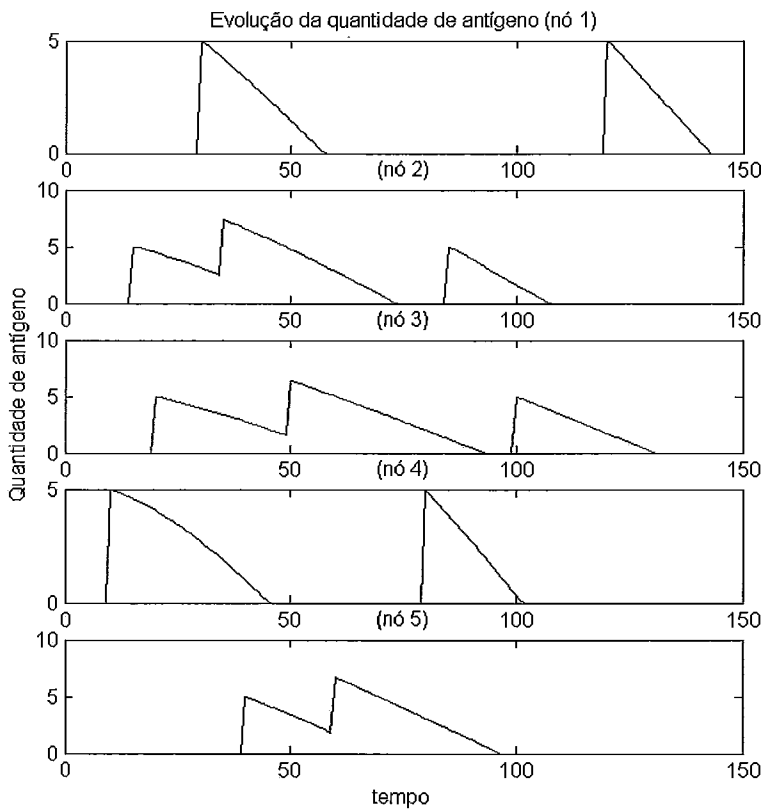


Figura 4.49: Resposta da rede com matriz de estimulação  $w_1^+[0]$ . Evolução da especificidade desativada. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0, R = 0, l_1 = 1, l_2 = 10$ )



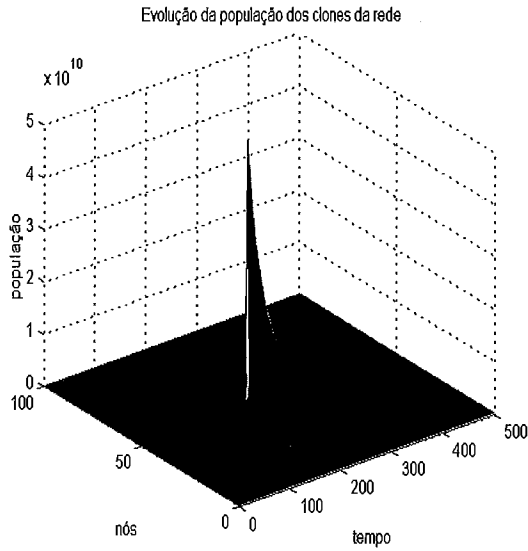


Figura 4.50: Evolução de uma rede de 100 nós . Evolução da especificidade desativada. Parâmetros usados na rede de 5 nós. ( $b = 0.08, m = 0.03, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ )

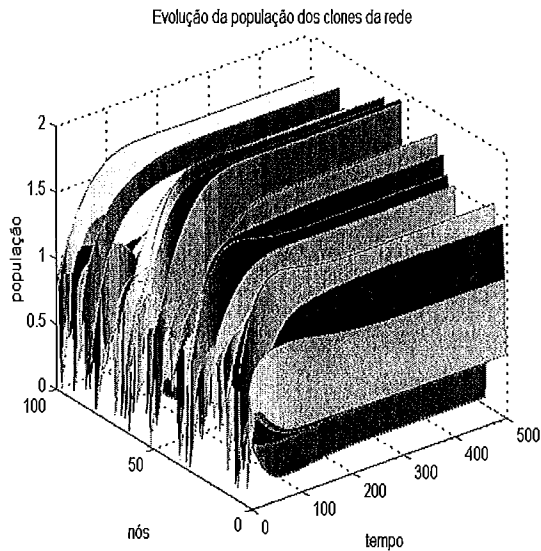


Figura 4.51: Evolução de uma rede de 100 nós. Evolução da especificidade desativada. Parâmetros corrigidos. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0, \delta = 0, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ )

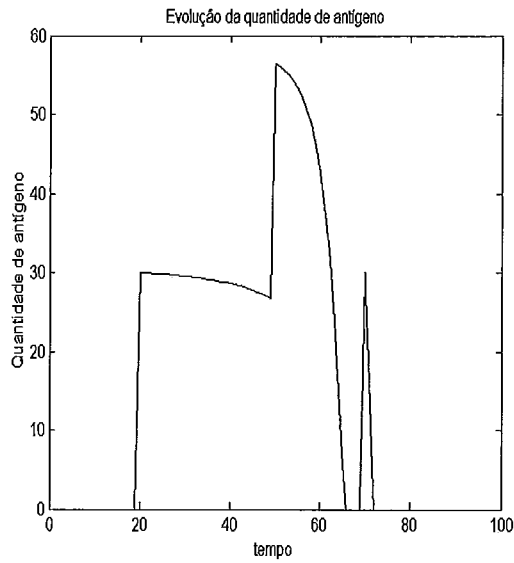


Figura 4.52: Resposta imunológica.  $\delta$  usado na rede de 5 nós ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.06, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ )

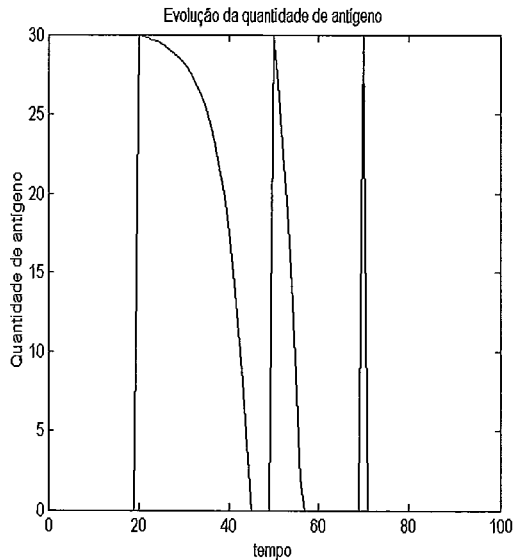


Figura 4.53: Resposta imunológica.  $\delta$  corrigido. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1, R = 0, l_1 = 0, l_2 = 10000$ )

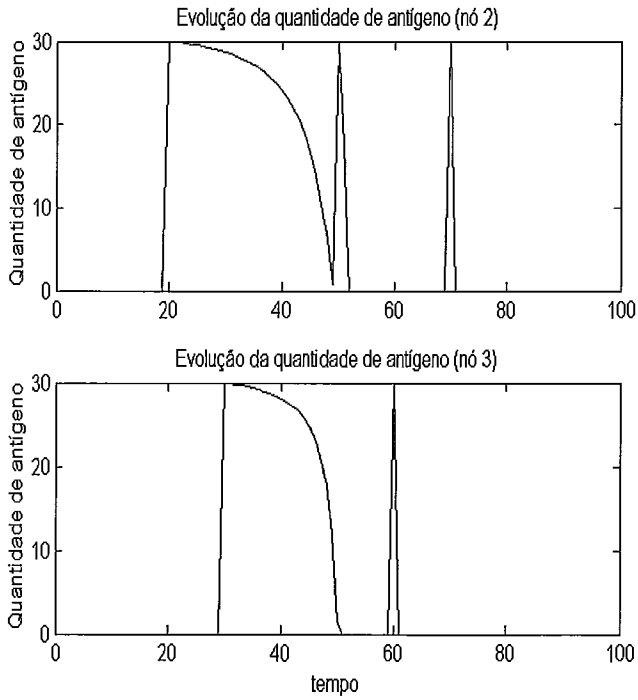


Figura 4.54: Resposta imunológica da rede com inserção de ruído ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0, l_2 = 10000$ )

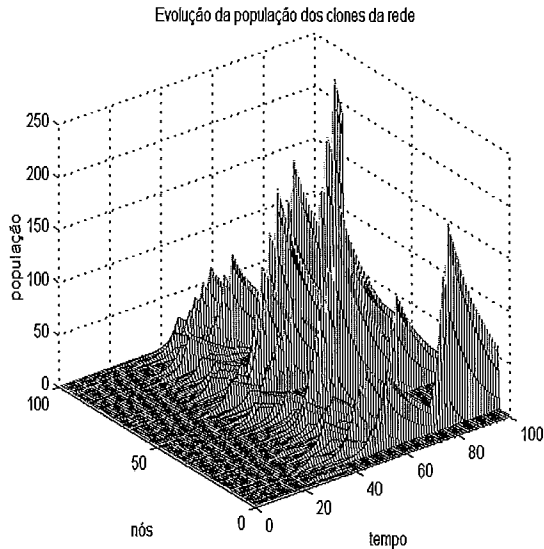


Figura 4.55: Evolução da rede imunológica lutando contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de  $l_2$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 500$ )

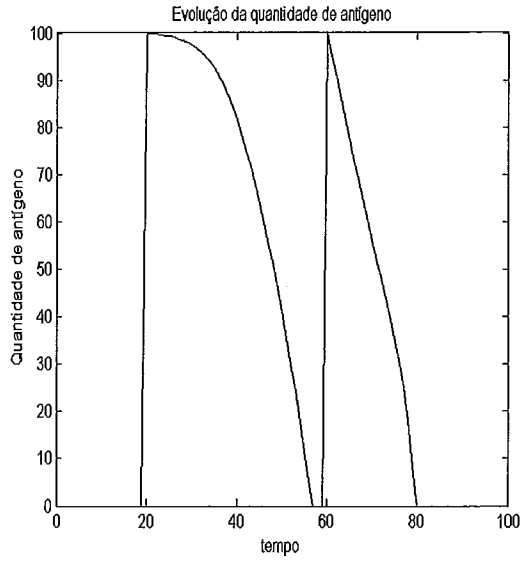


Figura 4.56: Resposta da rede imunológica contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de  $l_2$  muito grande. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 500$ )

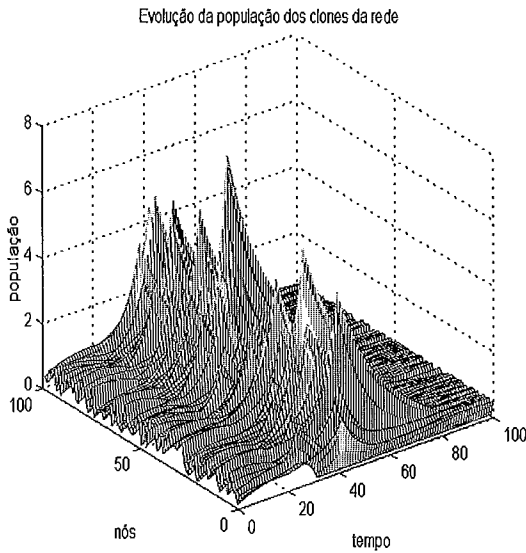


Figura 4.57: Evolução da rede imunológica lutando contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de  $l_2$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ )

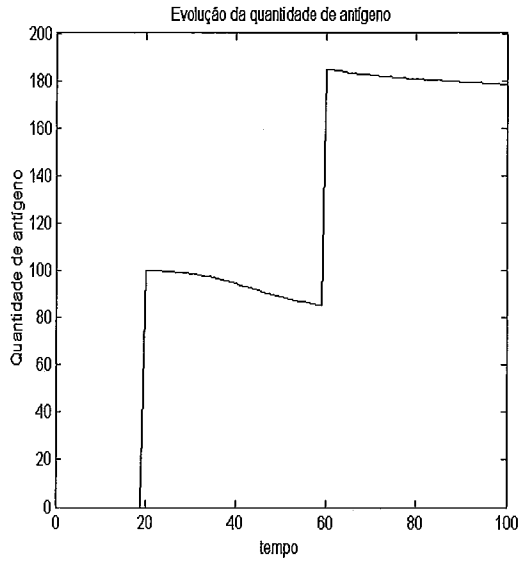


Figura 4.58: Resposta da rede imunológica contra uma quantidade de antígeno de 100. Valor de  $l_2$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ )

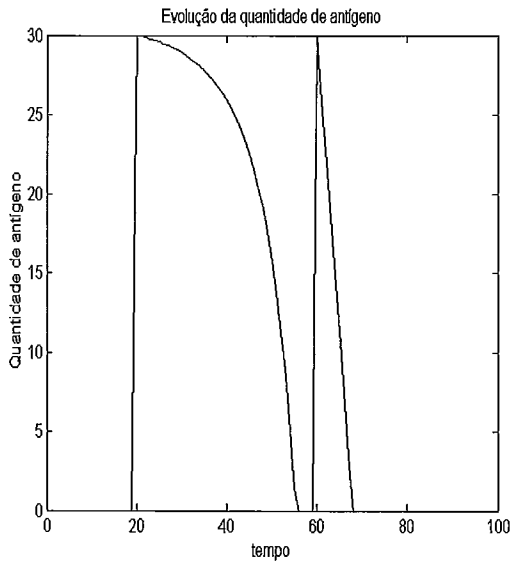


Figura 4.59: Resposta da rede imunológica contra uma quantidade de antígeno de 30. Valor de  $l_2$  adequado. ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ )

$l_2 = 250$ .

Usando uma nova matriz de estimulação, a Figura 4.60 mostra a evolução da rede com os parâmetros de evolução da especificidade desativados quando a rede é atacada por vários tipos de antígenos. A Figura 4.61 mostra a resposta da rede sob as mesmas condições, enquanto a Figura 4.62 mostra a evolução da mesma rede com os parâmetros de evolução da especificidade ativados e a Figura 4.63 mostra a resposta da rede. Novamente é possível observar que sem evolução da especificidade a rede tem uma baixa memória imunológica.

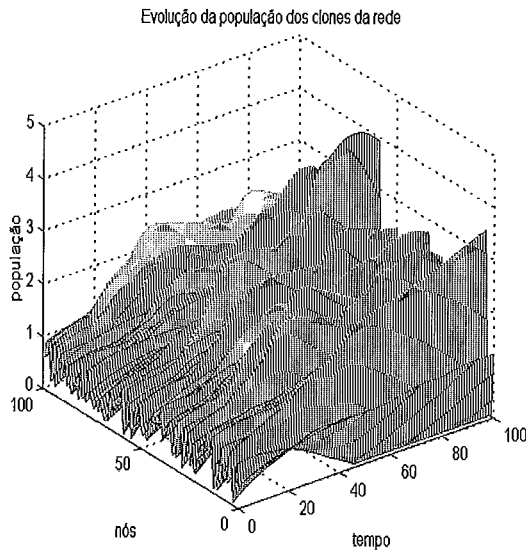


Figura 4.60: Evolução da rede com os parâmetros de evolução da especificidade desativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0, R = 0, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ )

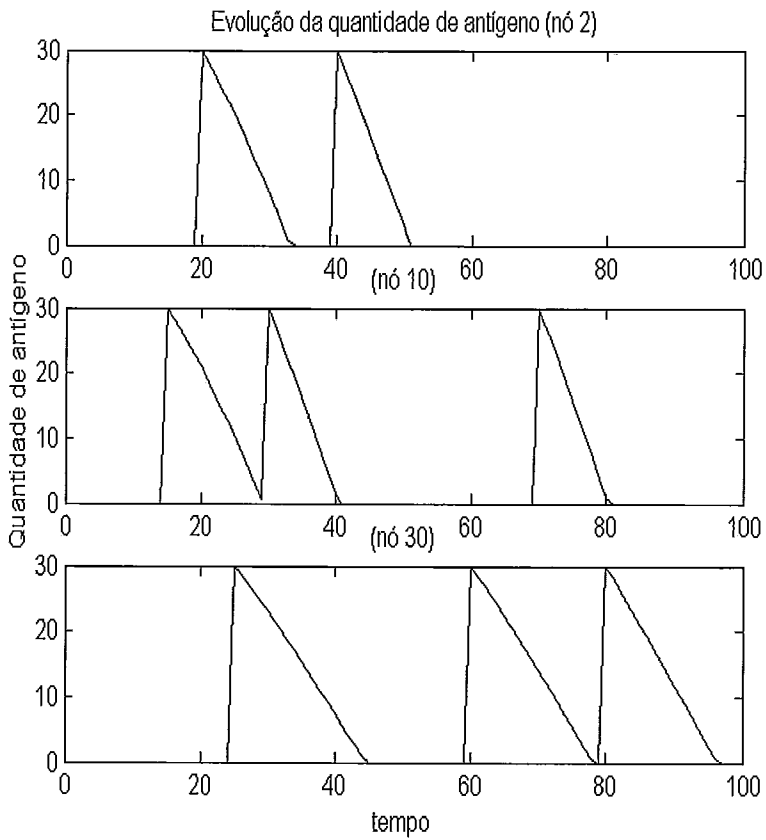


Figura 4.61: Resposta da rede com os parâmetros de evolução da especificidade desativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.002, \delta = 0, R = 0, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ )

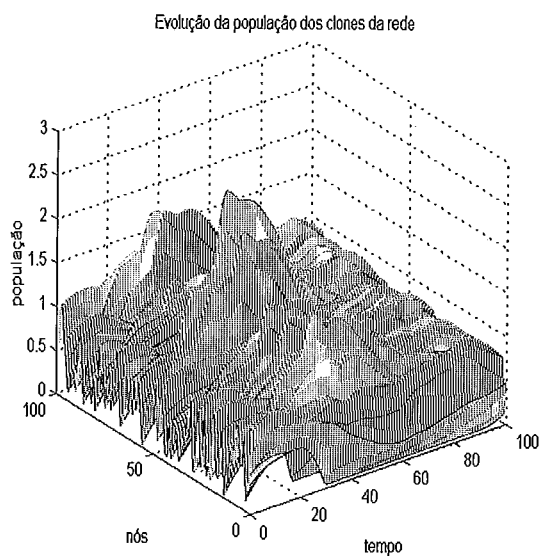


Figura 4.62: Evolução da rede com os parâmetros de evolução da especificidade ativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.1, R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ )



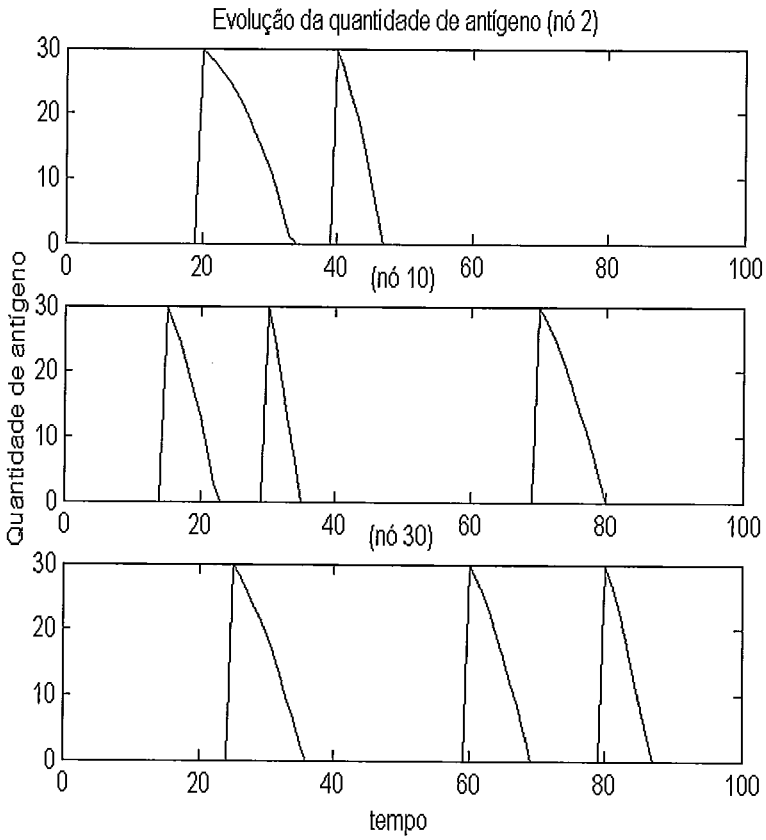


Figura 4.63: Resposta da rede com os parâmetros de evolução da especificidade ativados ( $b = 0.08, m = 0.05, p = 0.001, u = 0.002, \tau = 0.05, \delta = 0.1R = 0.05, l_1 = 0.1, l_2 = 250$ )

# Capítulo 5

## Conclusões

Neste trabalho foi apresentado um modelo da rede imunológica idiotípica que representa a evolução da especificidade por meio da variação dos pesos das arestas que ligam os nós da rede. Cada nó da rede representa um “cluster” no “shape space”, ou seja, um conjunto de pares parátipo-idiótipo, que pode ser mais ou menos específico segundo o volume ocupado pelo “cluster” no “shape space” seja menor ou maior, respectivamente.

Os resultados obtidos mostram que a rede imunológica idiotípica proposta pela Teoria da Rede Funcional é capaz de reproduzir as funções imunológicas, desde que combinada com a evolução da especificidade. Alguns dos aspectos fundamentais da Teoria da Rede Funcional são os relacionados com a regulação do sistema imunológico. Segundo a teoria, o processo de regulação está baseado nos idiótipos presentes nas regiões variáveis dos anticorpos e nos receptores dos linfócitos B. Estes idiótipos são os responsáveis pelo “feedback” positivo dentro do sistema. Sozinho, este efeito faria com que a população de células e moléculas crescesse indefinidamente, mas isto não acontece pois ao mesmo tempo existe um “feedback” negativo produzido pela inibição e supressão exercidas pelos parátipos dos linfócitos e dos anticorpos sobre os idiótipos. O equilíbrio entre estes dois efeitos faz com que o sistema seja capaz de auto-regular-se, ou seja, que seja capaz de manter o equilíbrio populacional sem precisar da participação de nenhum elemento externo. Como resultado do aparecimento alternado dos efeitos positivo e negativo o sistema imunológico não permanece estático, mas apresenta uma dinâmica idiotípica, até na ausência de antígenos. Esta dinâmica idiotípica homeostática é chamada de atrator da rede.

De acordo com os resultados, a rede idiotípica sem evolução da especificidade pode apresentar dois atratores plausíveis. O primeiro é um atrator estático que não apresenta oscilações, e o segundo é um atrator oscilatório. Embora o atrator estático contrarie a idéia da dinâmica idiotípica, ele parece o mais adequado para a rede sem evolução da especificidade, pois tanto a resposta imunológica quanto a memória desenvolvidas pela rede operando neste atrator são robustas e eficientes em qualquer momento em que o antígeno entre em contato com ela. O contrário acontece com a rede operando no atrator oscilatório, pois devido à constante variação populacional, a resposta imunológica não é eficiente em qualquer instante e a memória imunológica é muito volátil. Quando os parâmetros de evolução da especificidade são ativados, a rede, inicialmente estática, começa a mostrar oscilações populacionais. Neste caso as oscilações são aperiódicas e desordenadas, o que indica um comportamento caótico da população dos nós da rede, diferentemente do que ocorre no atrator oscilatório em que a rede apresenta oscilações periódicas e uniformes. A evolução da especificidade faz também com que a rede que originalmente possuía populações semelhantes em todos os seus nós passe a ter diferenças populacionais marcadas, o que pode ser observado pela presença de picos e vales bem diferenciados na superfície que representa a evolução das populações da rede no tempo. Os picos correspondem aos nós ativos enquanto os vales correspondem aos nós virgens ou suprimidos. Em qualquer instante de tempo, apenas um subconjunto de nós está ativo, mas esse subconjunto não é sempre o mesmo, mudando à medida em que o tempo transcorre. Estas variações dos picos e vales constituem as oscilações das concentrações idiotípicas observadas por Holmberg et al. [15] e são a manifestação da dinâmica idiotípica da rede. Portanto, a evolução da especificidade devolve à rede operando no atrator estático o comportamento oscilatório próprio de um sistema imunológico baseado na Teoria da Rede Funcional, sem prejudicar a eficiência da resposta imunológica.

À luz da Teoria da Rede Funcional, a memória imunológica é uma propriedade da dinâmica da rede e não o resultado da presença de células com uma persistência maior que aparecem como produto do processo de proliferação dos linfócitos, como propõe a Teoria da Seleção Clonal. Neste trabalho mostra-se que efetivamente a rede imunológica proposta pela Teoria da Rede Funcional é capaz de produzir

a memória imunológica desde que combinada com a evolução da especificidade. O processo de evolução da especificidade proposto no presente trabalho é uma combinação de aumento e diminuição da especificidade que faz com que a memória imunológica da rede aumente significativamente sem prejudicar a sua capacidade de reconhecer e responder efetivamente ao ataque de qualquer antígeno. Como os resultados obtidos mostram, a rede imunológica sem aumento da especificidade apresenta uma memória imunológica fraca. Para corrigir este problema o modelo utiliza o conceito de evolução da especificidade, baseado na atualização dinâmica dos pesos das arestas. Este processo aumenta a capacidade da rede para reconhecer os idiótipos com concentrações mais elevadas ao mesmo tempo em que diminui a sua capacidade para reconhecer os idiótipos menos numerosos. Como resultado, a rede aprende a reconhecer o antígeno de maior concentração, maximizando sua eficiência para lutar contra ele.

O desempenho da rede perante um antígeno depende muito da sua topologia, principalmente em redes pequenas. Isto quer dizer que a eficiência com que a rede é capaz de lutar contra um antígeno e desenvolver uma memória para responder contra ele no futuro depende das conexões da rede e dos valores dessas conexões. Se a rede apresenta nós que estimulam poucos ou nenhum outro nó, ela não conseguirá desenvolver uma resposta eficiente contra antígenos inseridos nesses nós. A evolução da especificidade feita através da atualização dos pesos das arestas em função da população idiótipica é capaz de corrigir este problema, pois acomoda as conexões da rede para melhorar a sua resposta perante qualquer antígeno mesmo que pertença a um nó que inicialmente estimula outros poucos nós.

O aumento da especificidade faz com que a rede atinja altos níveis de especialização, sacrificando sua capacidade para reconhecer uma variedade de antígenos. Para resolver este problema é necessária a utilização de um mecanismo para recuperar a generalidade, mas esse mecanismo faz com que o tempo no qual a memória imunológica permanece ativa diminua. Desta forma, o processo de evolução da especificidade torna-se um processo reversível. Ou seja, por um lado está garantido que a rede evolua para níveis de especificidade maiores, mas por outro permite-se também que ela recupere generalidade através da

perda de especificidade. Este processo é importante, pois faz com que a rede seja igualmente capaz de reconhecer qualquer antígeno que encontrar. O ruído inserido nas arestas dos nós modela a diminuição da especificidade desejada. A utilização deste mecanismo faz com que a memória adquirida com o aumento da especificidade passe a ser temporária, ou seja, a diminuir à medida em que o tempo transcorre, mas garante a possibilidade de reconhecer qualquer antígeno, o que de outra forma seria difícil. Este comportamento é justamente o tipo de comportamento que o sistema imunológico biológico apresenta e por causa dele a duração da imunidade gerada a partir de vacinas normalmente tem um tempo limitado de duração.

O limiar de tolerância da função de ativação dos linfócitos cumpre uma função muito importante relacionada com a discriminação entre os antígenos próprios do corpo e os antígenos externos. O timo, que é o órgão no qual acontece a maior eliminação dos linfócitos T que reconhecem antígenos próprios, é um órgão muito denso. Por este motivo, ele apresenta os antígenos próprios em grandes quantidades aos linfócitos fazendo com que eles desenvolvam tolerância e morram para evitar o desencadeamento de doenças auto-imunes. No modelo matemático, o limiar de tolerância não só modela o desenvolvimento da tolerância, mas também cumpre uma função importante no controle da estabilidade do modelo, evitando a saturação do sistema quando recebe o ataque de grandes quantidades de antígeno ou de vários tipos de antígenos simultaneamente.

A influência do limiar de ativação da proliferação dos linfócitos sobre o comportamento da rede é menos evidente. A existência deste limiar faz com que os nós que possuem populações pequenas permaneçam no estado virgem, contribuindo desta forma para manter os vales na superfície que representa a evolução da população dos nós da rede no tempo.

O modelo propõe duas características inéditas nos sistemas imunológicos artificiais. A primeira é a variação dinâmica dos pesos da rede para refletir o aumento da especificidade. Isto melhora enormemente o desempenho da rede no que diz respeito à resposta e à memória imunológica e estabelece uma semelhança entre as redes neurais e as redes imunológicas. A segunda característica é a diminuição da especificidade por meio da inserção de ruído

nos pesos das arestas da rede para representar a diminuição da especificidade devida à inserção de novos clones baseados em padrões genéticos por parte da medula óssea. Esta característica faz com que a rede mantenha sua capacidade para reconhecer qualquer antígeno sem prejudicar a resposta imunológica. Estas características podem trazer benefícios não só para as pesquisas em Imunologia, mas também para as áreas da ciência computacional nas que são utilizadas as redes imunológicas artificiais.

# Referências Bibliográficas

- [1] JANEWAY, C. A. Jr., TRAVERS, P., *Imunobiologia. O Sistema Imunológico na Saúde e na Doença*, 2 ed. Porto Alegre, Artes Médicas, 1997.
- [2] BERNARDES, A. T., ZORZENON DOS SANTOS, R. .M., “Immune network at the edge of chaos,” *J. theor. Biol.*, v. 186, pp. 173–187, 1997.
- [3] JERNE, N. K., “Towards a network theory of the immune system,” *Ann. Immunol. (Int. Pasteur)*, v. 125 C, pp. 373–389, 1974.
- [4] PERELSON, A. S., WEISBUCH, G., “Immunology for physicists,” *Rev. Mod. Phys*, v. 69, pp. 1219–1267, Oct. 1997.
- [5] KLEINSTEIN, S. H., SEIDEN, P. E., “Simulating the immune system,” *Computer Simulations*, pp. 69–77, July/Aug. 2000.
- [6] CASTIGLIONE, BERNASCHI M. SUCCI S., “High performance simulator of the humoral and cellular immune response,” In: *Proceedings of the ISAS SCI*, v. X, pp. 214–223, Orlando, July 2000.
- [7] NUNES DE CASTRO L., VON ZUBER F. J., *Artificial Immune Systems: Part I - Basic Theory and Applications*. In: Report TR-DCA, Universidade de São Paulo (USP), Jan. 1999.
- [8] DE BOER R. J., PERELSON A. S., “Pattern formation in one- and two-dimensional shape-space models of the immune system,” *J. theor. Biol.*, v. 155, pp. 295–333, 1992.
- [9] DE BOER, R. J., “Symmetric idiotypic networks: connectance and switching, stability, and suppression,” In: *Theoretical immunology, Part Two*, v. III, pp. 265–289, Redwood City, 1988.

- [10] HARADA K., TAKASHI I., “Evolution of specificity in an immune network,” *J. theor. Biol.*, v. 203, pp. 439–449, 2000.
- [11] BERSINI H., CALENBUHR V., “Frustrated chaos in biological networks,” *J. theor. Biol.*, v. 188, pp. 187–200, 1997.
- [12] VARELA, COUTINHO A. DUPIRE B., “Cognitive networks: immune, neural and otherwise,” In: *Theoretical immunology, Part Two*, v. III, pp. 359–375, Redwood City, 1988.
- [13] SEIDEN P. E., CELADA F., “A model for simulating cognate recognition and response in the immune system,” *J. theor. Biol.*, v. 158, pp. 329–357, 1992.
- [14] NUNEZ DE CASTRO L., VON ZUBEN F. J., *Artificial Immune Systems: PartII - A Survey of Applications*. In: Report DCA-RT, Universidade de São Paulo (USP), Feb. 2000.
- [15] HOLMBERG, ANDERSON A. CARLSSON L., “Establishment and functional implications of b-cell connectivity,” *Immunol. Rev.*, v. 110, pp. 84–103, 1989.