

Modelagem estrutural para representação do sistema imunológico adaptativo humano utilizando Orientação a Objetos

Nataniel P. Borges Jr¹, Nicolas P. Borges², Edson T. Bez³, Anita Fernandes⁴

¹ Saarland University, D-66123 Saarbrücken, Alemanha

² Divisão de Ciência da Computação, Instituto Tecnológico de Aeronáutica, Praça Mal. Eduardo Gomes, 50, 12228-900 - São José dos Campos - SP

^{3,4} Universidade do Vale do Itajaí - UNIVALI
Curso de Ciência da Computação – Kobrasol – São José – SC

¹s8napere@stud.uni-saarland.de, ²nicolasp_b@hotmail.com,
³edsonbez@univali.br, ⁴anita.fernandes@univali.br

Abstract. *The adaptive immune system consists of a relevant research area because of its role in disease prevention and treatment. In Computer Sciences they can be used for intruder detection, pattern recognition and to simulated biological behaviors, like vaccines. Despite its well-defined structure, the understanding and modeling of an immune system by a Computer Science researcher is a laborious task. To support the processes of analysis and modeling of an adaptive immune system, this work presents an object-oriented structural model that represents an adaptive immune system.*

Resumo. *O sistema imunológico adaptativo humano consiste em uma importante área de pesquisa por causa do seu papel na prevenção e tratamento de doenças. Em ciência da computação, este sistema pode ser utilizado para detecção de intrusos, reconhecimento de padrões e simulações de processos biológicos, como vacinas. Apesar de apresentar uma estrutura bem definida, a sua compreensão e modelagem para um pesquisador na área de computação é extremamente complexa. A fim de auxiliar no processo de análise e modelagem do desenvolvimento de um sistema imunológico adaptativo, este artigo apresenta uma modelagem estrutural que representa o sistema imunológico adaptativo humano através de orientação a objetos.*

1. Introdução

O sistema imunológico apresenta uma estrutura extremamente complexa e eficiente para eliminar organismos estranhos do corpo humano, tendo como características ser diversificado, distribuído, tolerante a falhas, dinâmico, adaptável, robusto e autônomo [Hofmeyr e Forrest 2000], logo diversas pesquisas estão sendo realizadas na área de Computação, seja esta aplicada em engenharias por meio de Sistemas Imunológicos Artificiais ou na própria Imunologia.

Em Sistemas Imunológicos Artificiais já foram realizadas pesquisas para classificação de dados [Pramanik, Kozma e Dasgupta 2002], para clustering [Timmis, Neal e Hunt 1999; Graaff e Engelbrecht 2007] e para otimização [Hamidi *et al.* 2012; Green *et al.* 2011]. Na área de imunologia foram realizados experimentos a fim de analisar o efeito da vacina do HIV baseado na simulação de Monte Carlo [Barth-Jones *et al.* 2000] e foi apresentado um modelo de simulação do comportamento do sistema

imunológico a exposição de células cancerígenas em um cenário de vacina [Pappalardo *et al.* 2005].

Um dos maiores entraves para a realização de estudos nesta área, além do pouco conhecimento existente sobre alguns aspectos do sistema imunológico como a forma de movimentação das células e a forma e tempo de propagação das informações entre as células do sistema, é a pouca familiaridade de especialistas de computação sobre os sistemas biológicos. Entretanto, o sistema imunológico adaptativo apresenta uma arquitetura bem definida, propícia a elaboração de artefatos de software voltados ao reuso.

Este trabalho tem por objetivo produzir um modelo de domínio do sistema, descrevendo sua estrutura e principais funcionalidades, a fim de que esta sirva como base para futuros desenvolvimentos de sistemas, tanto na área de Sistemas Imunológicos Artificiais, quanto na Imunologia, além disso este trabalho também objetiva apresentar uma modelagem estrutural de classe¹ do sistema imunológico adaptativo, que possa ser utilizada como base para o futuro desenvolvimento de artefatos de software voltados ao reuso.

O restante do trabalho é organizado da seguinte forma: na Seção 2 é apresentada uma contextualização sobre o sistema imunológico adaptativo humano, na Seção 3 é descrito o modelo de domínio produzido e na Seção 4 é apresentada a modelagem estrutural do sistema produzido. Por fim, na Seção 5, são apresentadas as conclusões deste trabalho.

2. Contextualização

O sistema imunológico é fundamental para a sobrevivência do animal e, por isso, precisa atuar de forma eficiente. Existe uma grande quantidade de componentes e mecanismos distintos atuando no sistema imunológico, sendo que alguns destes elementos são otimizados para defender contra um único invasor, enquanto outros são direcionados contra uma grande variedade de agentes infecciosos [Castro 2006].

Dentre as características do sistema imunológico descritas por [Purbasari *et al.* 2012], o presente trabalho destaca as seguintes:

- o sistema imunológico é único para cada indivíduo;
- a detecção é distribuída através de pequenos e eficientes detectores, fazendo assim com que não exista um controlador geral;
- os recursos utilizados para defesa podem ser distribuídos para compensação da convergência;
- o sistema imunológico é apto a detectar e reagir a qualquer tipo de intruso, mesmo que o corpo nunca tivesse contato anterior com este; e
- o sistema imunológico possui a capacidade de aprender as estruturas dos patógenos, agilizando assim as futuras respostas a estes tipos de intrusos.

O sistema imunológico se divide em inato e adaptativo. O inato é geneticamente programado para detectar características invariantes de organismos invasores e é constituído, principalmente, por células dendríticas, macrófagos e neutrófilos, enquanto que o sistema imunológico adaptativo, composto por linfócitos, emprega receptores de antigênicos que não estão codificados na linha germinativa, mas são regeados em cada organismo [Iwasaki e Medzhitov 2010]. O sistema imunológico adaptativo tem como uma de suas principais características a memória imunológica, cuja função é possibilitar que o sistema responda com maior velocidade e vigor a patógenos ao qual já foi exposto

¹ Segundo [Silva 2007], uma modelagem de sistema é considerada completa quando contém a modelagem estrutural de classe, a modelagem estrutural do sistema, a modelagem dinâmica de classe e a modelagem dinâmica de sistema.

anteriormente, através de linfócitos cuja função é gerenciar experiências passadas de antígenos [Willinger *et al.* 2005; Weng 2006]. A imunidade adaptativa resulta na imunidade contra a reinfecção ao mesmo agente infectante, enquanto que a imunidade inata permanece constante ao longo da vida de um indivíduo, independente da sua exposição ao antígeno [Scroferneker e Pohlmann 1998]. Essas características fazem do sistema imunológico adaptativo uma grande área de estudos na área de vacinas, pois estas podem ser definidas como produtos farmacológicos que contêm agentes imunizantes capazes de induzir imunização ativa, onde o indivíduo é estimulado a criar defesa imunológica contra futuras exposições a à doença [Abbas *et al.* 1994]. A Figura 1 apresenta a divisão das células que constituem o sistema imunológico.

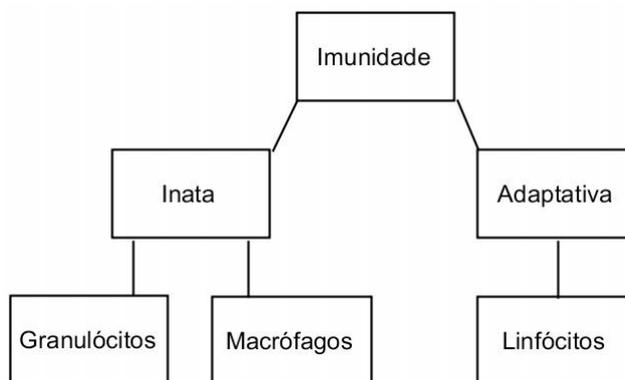


Figura 1 - Mecanismos de defesa e seus principais mediadores.

São os linfócitos utilizados neste trabalho:

- Linfócito *Natural Killer*: células morfológicamente descritas como grandes linfócitos granulares. Estas não transportam receptores de antígenos de nenhuma natureza, entretanto podem reconhecer moléculas de anticorpos ligados a antígenos e destruir estas células [Virella 2013].
- Linfócito B: Os linfócitos B podem ser considerados como reguladores de respostas imunológicas, devido a sua capacidade de produzir anticorpos [Mauri e Bosma 2012].
- Linfócito T: Reconhecem fragmentos peptídicos dos antígenos apresentados por outras células [Abbas e Lichtman 2007]. Os linfócitos T se dividem, em dois grupos principais, a saber:
 - *THelper*: [Knutson e Disis 2005] afirmam que estas células são indispensáveis para a realização da resposta imunológica, atuando na proteção contra antígenos, através da ativação de células de defesa específicas para agirem contra um determinado tipo de antígeno. Por esse motivo, [Alimonti *et al.* 2003] afirmam que estas são as células mais visadas pelos antígenos.
 - *TMemory*: [Kaech *et al.* 2002] afirmam que estas células são eficientes para combater antígenos, porque estão presentes em grande número, persistem por longos períodos e respondem rapidamente quando expostas mais de uma vez a um mesmo patógeno.

3. Análise de Domínio

Este trabalho não se propõe ao desenvolvimento de uma aplicação específica e sim de uma modelagem que poderá ser utilizada como base para diferentes aplicações, tornando assim necessária a elaboração de um modelo de domínio. Diferentemente de um levantamento de requisitos tradicional, onde são extraídos os elementos de uma aplicação específica, a análise de domínio trabalha com um nível de abstração mais elevado, explorando requisitos de uma família de aplicações em uma área específica, adquirindo informações reutilizáveis sobre um domínio de problema para utilização na especificação e construção de *softwares* [Mattsson 2000].

A partir da literatura especializada, foram identificados os elementos do sistema imunológico adaptativo humano e seus relacionamentos. O primeiro tipo de relacionamento identificado foi o relacionamento estrutural, apresentados na Figura 2. Nesta figura é possível identificar que o sistema imunológico adaptativo é composto principalmente por 4 tipos de elementos: *THelper*, *TMemory*, *Natural Killer (NK)* e Linfócito B, além disso o sistema imunológico contém Antígenos, elementos estranhos que devem ser eliminados. Os elementos *THelper* e *TMemory* são subtipos de Linfócitos T que, assim como Linfócitos B e Antígenos, são subtipos de célula.

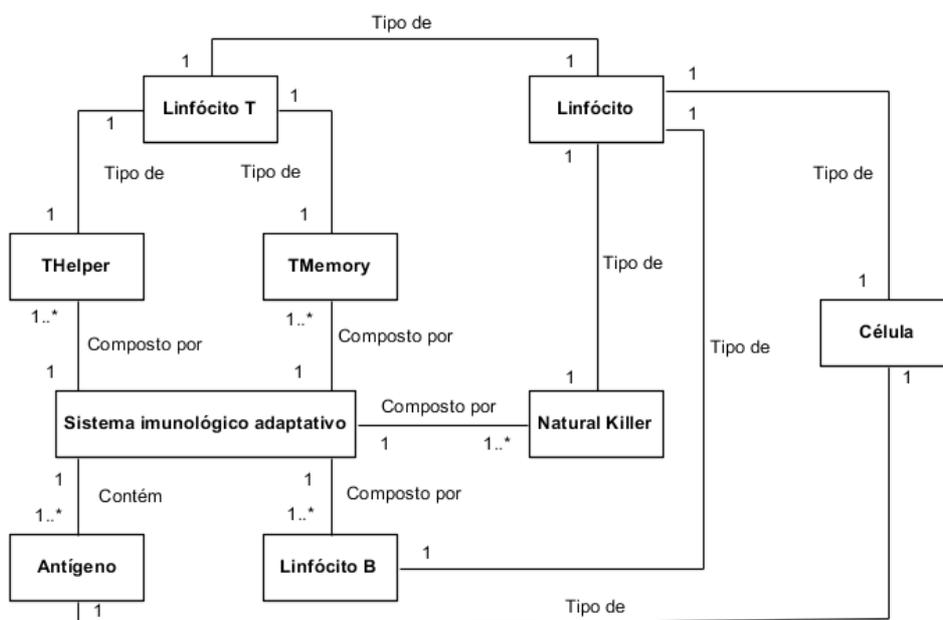


Figura 2 - Relacionamento estrutural

O segundo tipo de relacionamento estabelecido foi o funcional, apresentado na Figura 3. Nele foram identificados os papéis de cada célula no sistema imunológico e a forma com a qual elas se relacionam. Os antígenos buscam corromper as células *THelper*, isto é, buscam destruí-las e transforma-las em novos antígenos. As células *THelper* por sua vez tem como objetivo identificar os antígenos e notificar as células *TMemory*, para que os mesmos se tornem alvos. As células *TMemory*, quando recebem um alvo conhecido², seguem-no até que estejam próximas o suficiente para eliminá-lo.

²Um tipo de alvo é conhecido pela memória imunológica somente após ter sido eliminado por uma célula *NK*, uma vez adicionado a memória imunológica um tipo de alvo ficará armazenado por um tempo variável.

De maneira semelhante, as células *NK* também atacam antígenos, entretanto, as mesmas movimentam-se aleatoriamente, eliminando apenas antígenos em suas imediações. Além disso, ao contrário das células *TMemory*, as *NK* não conseguem eliminar todos os antígenos que encontram, quando uma *NK* não consegue eliminar um antígeno ele a corrompe, da mesma forma que faz com as células *THelper*. Por último, os linfócitos *B* são responsáveis pela criação de novas células *NK*, esse processo ocorre quando, ao movimentar-se de forma aleatória, um linfócito *B* localiza um antígeno e não localiza nenhuma *NK* próxima. Nesta hora o linfócito *B* cria uma célula *NK* para tentar eliminar o antígeno identificado.

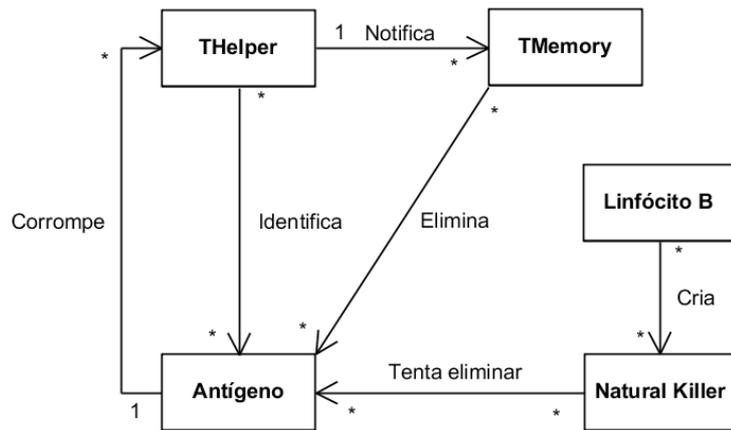


Figura 3 - Relacionamento funcional

Por último foi determinado o comportamento das células do sistema, foram identificados dois comportamentos distintos um para as células *TMemory* e outro para as demais células. Esses comportamentos, embora conceitualmente diferentes (mover-se aleatoriamente ou seguir um alvo) possuem semelhanças, tornando possível a elaboração de um único diagrama para representar o movimento de uma célula, este movimento é apresentado na Figura 4.

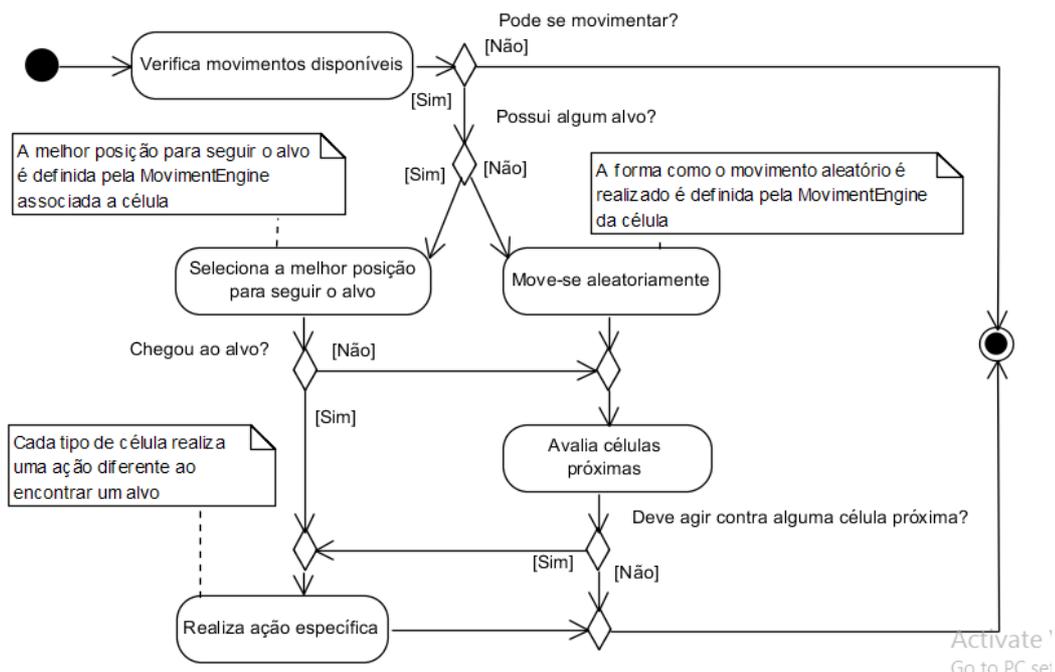


Figura 4 - Fluxograma do movimento de uma célula

4. Modelagem

Realizada a análise de domínio, estabelecidos os relacionamentos estruturais e funcionais entre os elementos do sistema e determinado o comportamento de uma célula, procedeu-se com a modelagem orientada a objetos do sistema imunológico adaptativo humano³. Primeiramente foram determinados os requisitos funcionais e não funcionais a serem seguidos, sendo os principais:

- não existe relacionamento entre as células, ou seja, cada célula desconhece as demais células do sistema (exceto pela célula TMemory, que conhece as células alvo assim que as mesmas forem identificadas);
- todas as células devem atuar simultaneamente (paralelamente);
- podem existir diferentes tipos de antígeno;
- deve ser permitida a utilização de diferentes estratégias para:
 - gerenciamento da memória imulógica;
 - movimentação de células;
- deve ser permitida a extensão do sistema para a inclusão de novas células.

De forma a seguir os requisitos pré estabelecidos, a modelagem a seguir foi concebida considerando o sistema imunológico como um barramento, responsável pela propagação de notificações para as diferentes células, de maneira semelhante a sua capacidade de transmissão de sinais químicos ou elétricos no corpo humano. A Figura 5 representa o mecanismo de comunicação utilizado.

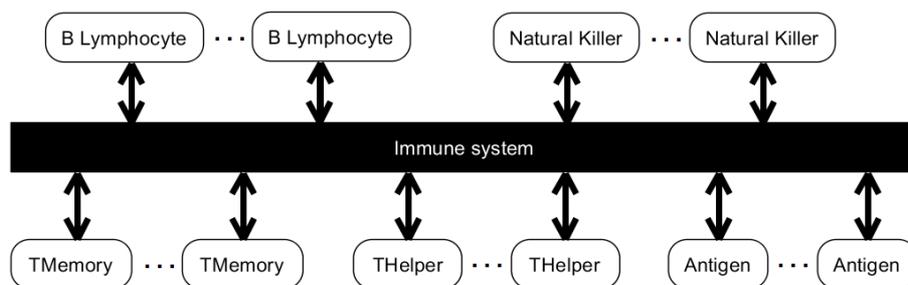


Figura 5 - Modelo de comunicação

Estabelecido o modelo de comunicação, utilizou-se o modelo estrutural elaborado na análise de domínio para a especificação das classes, representadas pelo diagrama de classes da Figura 6. Nesta modelagem todas as classes encontram-se em um único pacote, sendo que cada célula é encapsulada em uma *thread*.

Além disso cada célula possui um motor de movimento (representado pela interface *IMovimentEngine*) permitindo o experimento de diferentes estratégias de movimento⁴, em uma abordagem que segue o padrão de projeto *Strategy*. Padrões de projeto também são utilizados no relacionamento entre as células (interface *ICell*) e o sistema imunológico (interface

³Para apresentar a modelagem desenvolvida será utilizada a notação UML2.

⁴Na literatura não é descrita a forma como ocorre o movimento aleatório das células, nem como ocorre o movimento da célula *TMemory*, quando a mesma possui um ou mais alvos.

IImmuneSystem), para realizar a propagação de mensagens entre as células *T_Helper*, *T_Memory* e *NK*, e entre a célula *T_Memory* e a memória imunológica (interface *IImmuneMemory*) para determinar a forma de gerenciamento da memória imunológica⁵. As demais classes envolvidas em cada um dos padrões são apresentadas na Tabela 1, assim como seus respectivos papéis.

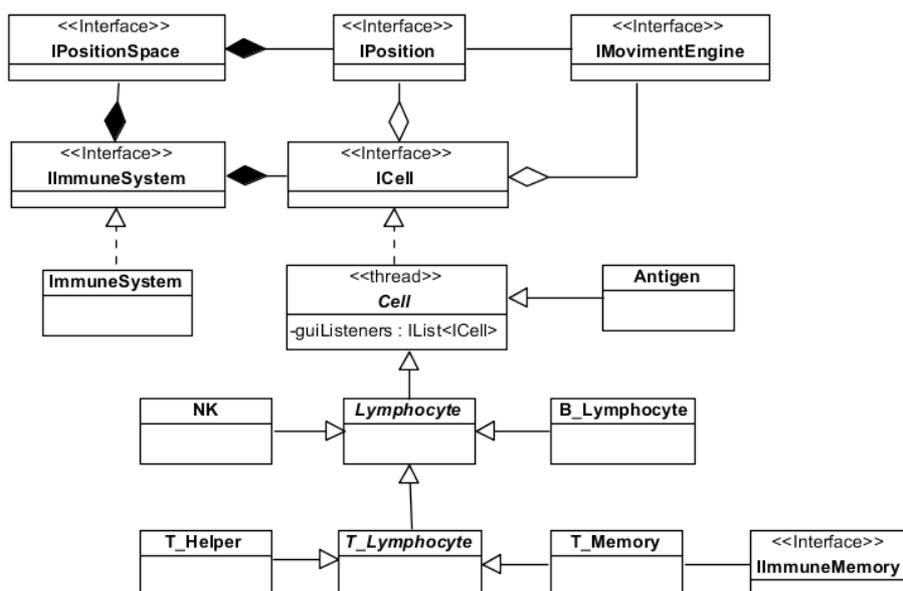


Figura 6 - Diagrama de classes

Tabela 1 - Padrões de projeto

Ação	Padrão de projeto	Classe / Interface	Papel
Movimento célula	<i>Strategy</i>	<i>ICell</i>	<i>Context</i>
		<i>IMovimentEngine</i>	<i>Strategy</i>
Antígeno encontrado	<i>Observer</i>	<i>IImmuneSystem</i>	<i>Subject</i>
		<i>ICell</i>	<i>Observer</i>
Antígeno eliminado	<i>Observer</i>	<i>IImmuneSystem</i>	<i>Subject</i>
		<i>ICell</i>	<i>Observer</i>
Memória imunológica	<i>Strategy</i>	<i>TMemory</i>	<i>Context</i>
		<i>IImmuneMemory</i>	<i>Strategy</i>

⁵Uma informação não é armazenada permanentemente na memória imunológica.

5. Conclusões e trabalhos futuros

Este artigo apresentou um modelo de domínio que pode ser utilizado para o desenvolvimento de uma ferramenta computacional que utilize um Sistema Imunológico Adaptativo. Foram demonstrados os elementos que compõe este sistema, suas funcionalidades e relacionamentos. Além disso este trabalho também apresentou, através de um diagrama de classes, uma arquitetura orientada a objetos que pode ser utilizada para a representação deste sistema, consistindo em parte de sua modelagem. A arquitetura apresentada adotou padrões de projeto e utilizou um mecanismo de comunicação via barramento para assemelhar-se ao funcionamento do Sistema Imunológico Adaptativo humano.

Sugestões para a continuação deste trabalho são o desenvolvimento das modelagens estruturais de classe e dinâmica de sistema e classe para concluir a modelagem. Além disso, após a conclusão da modelagem, é possível a elaboração de um framework visando aumentar o reuso de software proporcionado. É possível também utilizar algum tipo de formalismo para a modelagem dos aspectos concorrentes do sistema, como redes de Petri ou csp.

Referências

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., e Pillai, S. (1994). *Cellular and molecular immunology*. Elsevier Health Sciences.
- Abbas, A. K. e Lichtman, A. H. (2007). *Imunologia básica*. Elsevier Brasil.
- Alimonti, J. B., Ball, T. B., and Fowke, K. R. (2003). Mechanisms of cd4+ t lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and aids. *Journal of general Virology*, 84(7):1649–1661.
- Barth-Jones, D., Adams, A., e Koopman, J. (2000). Monte Carlo simulation experiments for analysis of HIV vaccine effects and vaccine trial design. In Simulation Conference, 2000. *Proceedings. Winter*, volume 2, pages 1985–1994 vol.2.
- de Castro, L. N. (2001). *Engenharia Imunológica: Desenvolvimento de Ferramentas Computacionais Inspiradas em Sistemas Imunológicos Artificiais* (Doctoral dissertation, Tese de Doutorado, DCA-FEEC/UNICAMP, Campinas/SP, Brasil).
- De Castro, L. N. (2006). *Fundamentals of natural computing: basic concepts, algorithms, and applications*. CRC Press.
- Graaff, A. J., & Engelbrecht, A. P. (2007). A local network neighbourhood artificial immune system for data clustering. In *Evolutionary Computation, 2007. CEC 2007. IEEE Congress on* (pp. 260-267).
- Green, R. C., Wang, L., Alam, M., Singh, C., & Depuru, S. S. S. R. (2011). An examination of artificial immune system optimization in intelligent state space pruning for LOLP estimation. In *North American Power Symposium (NAPS), 2011* (pp. 1-7).
- Hamidi, Y. E., Javash, M. S., Etefagh, M. M., & Doust, F. A. (2012). Optimization of four-bar steering mechanism through Artificial Immune System (AIS) Algorithm. In *Control, Automation and Systems (ICCAS), 2012 12th International Conference on* (pp. 913-917).

- Hofmeyr, S. A., & Forrest, S. (2000). Architecture for an artificial immune system. *Evolutionary computation*, 8(4), 443-473.
- Iwasaki, A. e Medzhitov, R. 2010. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science*, 327(5963):291–295.
- Kaech, S. M., Wherry, E. J., e Ahmed, R. (2002). Effector and memory t-cell differentiation: implications for vaccine development. *Nature Reviews Immunology*, 2(4):251–262.
- Knutson, K. e Disis, M. (2005). Tumor antigen-specific t helper cells in cancer immunity and immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 54(8):721–728.
- Mattsson, M. (2000). Evolution and composition of object-oriented frameworks. *University of Karlskrona/Ronneby. Sweden*.
- Mauri, C. e Bosma, A. (2012). Immune regulatory function of b cells. *Annual review of immunology*, 30:221–241.
- Pappalardo, F., Lollini, P.-L., Castiglione, F., e Motta, S. (2005). Modeling and simulation of cancer immunoprevention vaccine. *Bioinformatics*, 21(12):2891–2897.
- Pramanik, S., Kozma, R., & Dasgupta, D. (2002). Dynamical neuro-representation of an immune model and its application for data classification. In *Neural Networks, 2002. IJCNN'02. Proceedings of the 2002 International Joint Conference on* (Vol. 1, pp. 130-135).
- Purbasari, A., & Santoso, O. S. (2012). Using unified modeling language to model the immune system in object oriented perspective. In *Computer Science and Software Engineering (JCSSE), 2012 International Joint Conference on* (pp. 340-345).
- Timmis, J., Neal, M., & Hunt, J. (1999). Data analysis using artificial immune systems, cluster analysis and Kohonen networks: some comparisons. In *Systems, Man, and Cybernetics, 1999. IEEE SMC'99 Conference Proceedings. 1999 IEEE International Conference on* (Vol. 3, pp. 922-927).
- Weng, N. P. (2006). Aging of the immune system: how much can the adaptive immune system adapt?. *Immunity*, 24(5), 495-499.
- Willinger, T., Freeman, T., Hasegawa, H., McMichael, A. J., e Callan, M. F. (2005). Molecular signatures distinguish human central memory from effector memory cd8 t cell subsets. *The Journal of Immunology*, 175(9):5895–5903.
- Silva, Ricardo P. e. *UML 2 em modelagem orientada a objetos*. Florianópolis, SC: Visual Books, 2007. 232p.
- Scroferneker, Maria Lúcia; Pohlmann, Paula Raffin. (2013). *Imunologia básica e aplicada*. Primeira edição, p. 218-237.
- Virella, G. (2013). *Medical Immunology*. CRC Press.