



Ontotransplante: ontologia relacionada à histocompatibilidade

Ontotransplante: ontology related to histocompatibility

Ontotransplante: ontología relacionada a la histocompatibilidad

Carlos Fernandes Alves¹, Deborah Ribeiro Carvalho², Andreia Malucelli³

RESUMO

Descritores:

Inteligência Artificial;
Vocabulário Controlado;
Imunogenética;
Histocompatibilidade;
Informática Médica

Objetivo: Apresentar a Ontotransplante, uma ontologia para a representação do conhecimento utilizado em laboratórios de Histocompatibilidade para transplante de órgãos e o Complexo Principal de Histocompatibilidade. **Método:** Pesquisa descritiva documental e de desenvolvimento, cujos passos metodológicos consistiram em determinar o domínio e o escopo da ontologia, avaliar a possibilidade de reuso, enumerar termos importantes, organizar a hierarquia das classes, criar propriedades e validar os termos. **Resultados:** A ontologia possui 329 termos e foi elaborada com base na 4ª Edição do Manual Laboratorial da Sociedade Americana de Histocompatibilidade e Imunogenética. **Conclusão:** No transplante de órgãos, a certeza do uso correto de um determinado termo reduz o tempo e contribui para o correto diagnóstico dos exames realizados. Esta ontologia é um primeiro passo em direção à padronização de terminologia da área.

ABSTRACT

Keywords: Artificial
Intelligence; Vocabulary
Controlled;
Immunogenetics;
Histocompatibility;
Medical Informatics

Objective: To present the Ontotransplante, an ontology for knowledge representation used in histocompatibility laboratories for organ transplants and the Major Histocompatibility Complex. **Method:** Descriptive, documentary and development research, whose methodological steps were to determine the domain and scope of the ontology, evaluate the possibility of reuse, enumerate important terms, organize the hierarchy of classes, create properties and validate terms. **Results:** The ontology has 329 terms and was prepared based on the 4th Ed. The American Society for Histocompatibility and Immunogenetics Manual. **Conclusion:** In organ transplantation, the certainty of the correct use of a particular term reduces the time and contributes to the correct diagnosis of the tests. This ontology is a first step toward the standardization of the terminology in the area.

RESUMEN

Descriptores:
Inteligencia Artificial;
Vocabulario Controlado;
Imunogenética;
Histocompatibilidad;
Informática Médica

Objetivo: Presentar el Ontotransplante, una ontología para la representación del conocimiento utilizado en laboratorios de Histocompatibilidad para trasplante de órganos y el Complejo Principal de Histocompatibilidad. **Método:** Investigación descriptiva documental y de desarrollo, cuyos pasos metodológicos consistieron en determinar el dominio y o alcance de la ontología, evaluar la posibilidad de reutilización, enumerar términos importantes, organizar la jerarquía de las clases, crear propiedades y validar los términos. **Resultados:** La ontología posee 329 términos y fue elaborada con base en la 4ª. Edición del Manual del Laboratorio de la Sociedad Americana de Histocompatibilidad e Imunogenética. **Conclusión:** En el trasplante de órganos, la certeza del uso correcto de un determinado término reduce el tiempo y contribuye para el correcto diagnóstico de los exámenes realizados. Esta ontología es un primer paso en dirección a la estandarización de terminología del área.

¹ Mestre do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba (PR), Brasil.

² Doutora. Docente do Programa de Pós-Graduação em Tecnologia em Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba (PR), Brasil.

³ Doutora. Docente do Programa de Pós-Graduação em Informática da Pontifícia Universidade Católica do Paraná - PUCPR, Curitiba (PR), Brasil.

INTRODUÇÃO

O transplante é uma prática de uso corrente e não experimental em todo o mundo⁽¹⁾ e já foi considerada a última solução para pacientes com doença renal em estágio terminal⁽²⁾. Atualmente, não se considera mais como a última solução, pois muitos pacientes entram na lista antes mesmo de começar a diálise. O transplante é uma modalidade terapêutica em que o sucesso, na maioria das vezes, ao contrário das outras terapias, depende mais dos outros, quase sempre de forma involuntária, do que da vontade do doente e dos médicos, pois, sem um doador não há a possibilidade de realização de um transplante.

Conforme a cirurgia relacionada a transplantes foi evoluindo e observou-se a rejeição das células transplantadas, houve a necessidade de uma área que pesquisasse por questões imunológicas envolvidas ao transplante. A área da histocompatibilidade e imunogenética é recente, quando comparada com outras áreas da medicina fundamental, isto porque as áreas em que se empregam os seus conhecimentos também são bem atuais.

A informação referente aos dados imunológicos do receptor e do seu respectivo doador está intimamente ligada à sobrevivência de um órgão transplantado, assim como à qualidade de vida da pessoa que necessitou de um transplante. O resultado do transplante entre indivíduos não aparentados é proporcional ao grau de compatibilidade entre doador e receptor⁽³⁾.

A imunogenética utiliza termos, tanto da área médica, quanto da biológica e mais recentemente da área tecnológica, se referindo às técnicas utilizadas nos laboratórios e às análises dos resultados destes exames. Isto demanda uma interação entre estas áreas para uma correta análise final dos dados obtidos pelos exames.

Alguns equívocos de tradução de termos, a grande quantidade de termos sem tradução e o seu uso inadequado em laboratórios de imunogenética e histocompatibilidade, dificultam a comunicação entre os próprios laboratórios e os grupos transplantadores que usam as informações pertinentes dos exames realizados para decidir por um possível transplante e melhorar a sobrevivência do órgão transplantado. O domínio da histocompatibilidade e imunogenética relacionada ao transplante de órgãos é muito dinâmico, o que implica no surgimento extraordinariamente rápido de novos termos nem sempre compreensíveis pelo corpo médico responsável pelo tratamento dos pacientes.

Para que possa haver compartilhamento do conhecimento adquirido é necessário que exista uma forma padronizada para representá-lo. Os termos biológicos e da área de imunogenética são usados frequentemente com definições diferentes e conseqüentemente, não ocorre uma interoperabilidade entre bases de dados⁽⁴⁾ de sistemas de informação. Esta interoperabilidade pode ser definida também como a capacidade de um sistema se comunicar, ou não, com outro sistema.

A padronização dos termos pode melhorar a recuperação de dados de acordo com um critério específico e a certeza do uso correto de um determinado termo pode acarretar no aumento da interoperabilidade entre os setores, o que refletirá na correta interpretação dos exames realizados.

Como exemplo, pode-se citar a relação entre anticorpos antidoador pré-existentes no receptor e à tipificação dos Antígenos Leucocitários Humanos (HLA) do doador.

Nesta perspectiva faz-se necessário o levantamento de termos da área de histocompatibilidade do Complexo Principal de Histocompatibilidade (Major Histocompatibility Complex - MHC) e imunogenética e a sua representação de maneira a ser lida e interpretada por computadores, facilitando assim o seu uso e compartilhamento.

Segundo Rezende esta representação deve ser compreensível ao ser humano, para que este possa interpretá-la, caso se faça necessário; ter consistência mesmo não abordando todas as situações possíveis; e ser generalizável, no sentido de permitir vários pontos de vista de um mesmo conhecimento, de maneira que este possa ser utilizado e interpretado em diversas situações⁽⁵⁾. Neste trabalho será utilizada a ontologia para a representação do conhecimento. Ontologia é uma maneira de representar o conhecimento de forma organizada, a fim de facilitar a compreensão, permitir o compartilhamento das informações, interoperabilidade entre sistemas e construir uma base de conhecimento⁽⁶⁾.

Para a elaboração desta ontologia terminológica foi identificado um eixo, sobre o qual os laboratórios de histocompatibilidade norteiem seus trabalhos. Este eixo foi baseado no manual de procedimentos laboratoriais da Sociedade Americana para Histocompatibilidade e Imunogenética (American Society for Histocompatibility and Immunogenetics – ASHI)⁽⁷⁾.

Neste contexto, este artigo tem como objetivo apresentar uma ontologia relacionada à histocompatibilidade, no domínio do transplante de órgãos.

MÉTODO

Esta pesquisa caracteriza-se como descritiva documental e de desenvolvimento, sendo a ontologia construída adaptando as etapas descritas por Noy e McGuinness⁽⁸⁾ (Figura 1). Há várias metodologias disponíveis para o desenvolvimento de ontologias⁽⁹⁾ e neste trabalho optou-se por esta por ser de fácil acesso e compreensão para indivíduos que não pertencem à área de computação:

A adaptação da metodologia utilizada para o desenvolvimento deste trabalho se deve a necessidade da inclusão das etapas de validação dos termos e disponibilização da ontologia (Figura 2). A ontologia foi construída por um biólogo, especialista na área de histocompatibilidade e validada por outros seis especialistas.

Etapa 1 – Determinar o domínio e escopo da Ontologia: o universo representado nesta ontologia é o domínio da histocompatibilidade, fundamental para laboratórios de transplante e centros transplantadores de órgãos. O escopo é padronizar os conceitos nesta área permitindo a compreensão do significado semântico das informações de forma clara e objetiva, restringindo o número de interpretações dos conceitos no contexto de qualquer indivíduo que procura informações sobre o assunto. Para auxiliar na definição do escopo da ontologia foram elaboradas questões de competência informal, como por exemplo: O ELISA é um Painel Reativo de Anticorpos? Qual é o sinônimo de Afinidade? Quais são os sinônimos

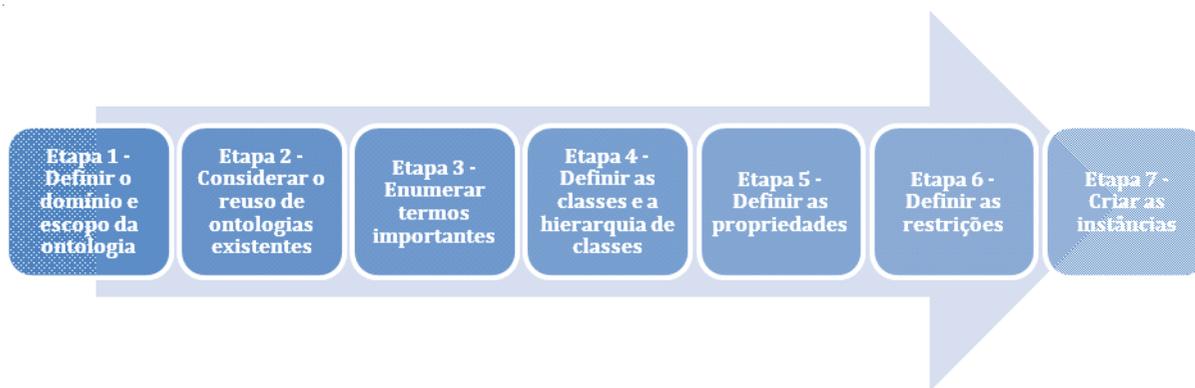


Figura 1 – Etapas propostas por Noy e McGuinness⁽⁸⁾

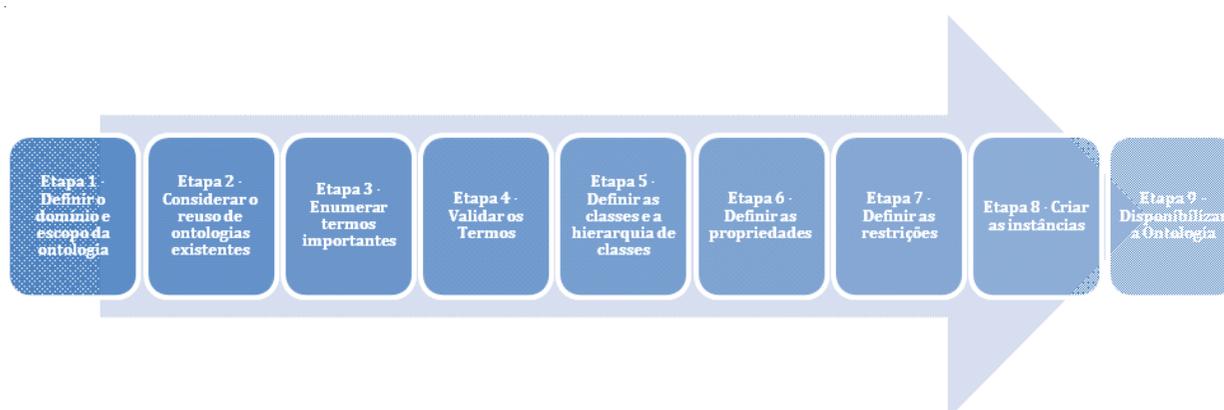


Figura 2 – Etapas do método. Adaptado de Noy e McGuinness⁽⁸⁾

do Antígeno HLA de Classe I? Qual é o Acrônimo de Ácido Citrato de Dextrose? A prova cruzada tem relação com o linfócito? O HLA Classe I faz parte do MHC?

Etapa 2 – Considerar o reuso de Ontologias: foi realizada uma pesquisa com o objetivo de encontrar ontologias no domínio da histocompatibilidade e do transplante de órgãos. As ontologias encontradas, GENE-Ontology⁽¹⁰⁾, IMGTOntology⁽¹¹⁾, Immune Epitope Database Ontology (IEDB)⁽¹²⁾ e MHC Ontology⁽¹³⁾, são de especificidade diferente, restritas à nomenclatura de moléculas, o que não possibilita o seu reuso, porém são ontologias utilizáveis no crescimento do conhecimento utilizado. Além destas, há várias ontologias da área de biologia disponíveis em <http://www.obofoundry.org> e <http://biportal.bioontology.org>, assim como também o SNOMED, disponível em <http://www.ihtsdo.org/snomed-ct/>, porém com definições mais generalizadas do que as necessárias para este trabalho.

Etapa 3 – Enumerar termos importantes na Ontologia: de acordo com Noy e McGuinness⁽⁸⁾ é importante levantar uma lista de termos, sem se preocupar com a sobreposição entre os conceitos que eles representam. Sendo assim, o levantamento de termos, com suas respectivas definições, foi realizado, tendo como material bibliográfico de referência, a quarta edição do manual laboratorial da Sociedade Americana para Histocompatibilidade e Imunogenética⁽⁷⁾, sendo considerada pelos especialistas na área como o mais completo. Não existem informações de uma atualização no que concerne a edição. Os termos foram enumerados considerando-se duas áreas, de acordo com o manual laboratorial ASHI⁽⁷⁾: sorologia / testes sorológicos e biologia molecular / testes moleculares. Posteriormente, foram

enumerados termos complementares para a compreensão dos termos previamente listados. Após selecionar os termos, foram pesquisadas as suas respectivas definições, acrônimos e sinônimos, quando existentes. Para os termos selecionados que não possuíam definição no manual, estes foram pesquisados em diversos artigos relacionados à área e livros de imunologia básica. Os termos que não possuíam definição em nenhuma das literaturas disponíveis, tiveram a definição elaborada de acordo com conhecimento extraído de aulas, palestras e páginas, disponíveis na Web.

Etapa 4 - Validar os termos: os termos selecionados sem definição no manual e na literatura foram enviados para validação por seis especialistas. Cada um dos especialistas recebeu um e-mail convidando-o a participar da validação dos termos e um arquivo elaborado no formato Access[®] da MicrosoftTM. Ao abrir o Access[®], o especialista tinha acesso ao termo a ser validado, bem como a sua respectiva definição e deveria selecionar entre as opções “Concordo com a definição do termo” ou “Não concordo”. Caso a opção selecionada fosse “Concordo com a definição do termo”, um campo de comentários/sugestões ficava bloqueado; caso contrário, o especialista deveria escrever uma justificativa. Os termos com concordância de 66%, ou mais, foram considerados validados, os demais termos foram desconsiderados. Foram considerados como especialistas os profissionais com titulação mínima de especialista em histocompatibilidade vinculados à Associação Brasileira de Histocompatibilidade (ABH) e com experiência superior a três anos em laboratórios de imunogenética.

Etapa 5 – Organizar os termos em classes e hierarquia de classes: foi utilizada uma combinação das abordagens

bottom-up e top-down definindo os termos mais gerais e especializando-os ou generalizando-os apropriadamente. A abordagem bottom-up envolve considerar inicialmente a descrição detalhada dos elementos básicos que compõem um sistema. Esses elementos básicos são então hierarquizados em vários níveis, até que uma descrição completa do sistema seja obtida. A abordagem top-down envolve considerar inicialmente o sistema como um todo e partir então para uma especificação genérica dos módulos que o compõem.

Etapa 6 – Definir as propriedades das classes: foram definidos os relacionamentos possíveis entre as classes enumeradas.

Etapa 7 – Definir as instâncias: não foram criadas instâncias porque cada termo possui características próprias que o definem.

ETAPA 8 – Disponibilizar a Ontologia: a ontologia foi construída com o auxílio do editor Protégé e foi disponibilizada em linguagem OWL, em página eletrônica.

O projeto foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Paraná e foi aprovado sob o número 1468/08.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados foram organizados e estão apresentados de acordo com as etapas do método.

Enumerar termos importantes na ontologia

Foram levantados sessenta e nove termos no manual da ASHI⁽⁷⁾, cinquenta e um deles relacionados aos exames laboratoriais e dezoito de generalidades laboratoriais. A partir de cada termo adicionou-se termos que complementassem o sentido e a definição do termo inicial, estes termos complementares foram retirados também do manual da ASHI⁽⁷⁾ e também de conhecimento implícito laboratorial, os termos complementares totalizaram duzentos e sessenta termos. Com a totalidade dos termos, foram incluídas as suas respectivas definições, acrônimos e sinônimos quando existentes, totalizando ao final do trabalho trezentos e vinte e nove conceitos chaves completos.

Os termos, cuja definição, acrônimos e sinônimos não estavam presentes no manual da ASHI⁽⁷⁾, foram pesquisados em bibliografia complementar. Como exemplo, o termo “Ácido Citrato de Dextrose”, conhecido nos laboratórios de histocompatibilidade apenas pelo acrônimo ACD teve sua definição obtida do manual da ASHI⁽⁷⁾. O termo “Crossmatch”, que em muitos laboratórios é conhecido também como “Prova Cruzada”, apesar de existir no manual, não possuía uma definição, exigindo uma busca bibliográfica para esta definição. O

Quadro 1 apresenta um exemplo do levantamento realizado.

Ao procurar a definição de um determinado termo, procurou-se também evidenciar todos os acrônimos e sinônimos possíveis. Salienta-se nos resultados que existem termos que são únicos, não tendo sido localizado nenhum sinônimo. Os acrônimos não são uma realidade para todos os termos, no levantamento realizado foram identificados cinquenta acrônimos (Quadro 2).

Quadro 2 – Acrônimos identificados

Acrônimos			
a1	CPH	iGg	PRA
a2	DTT	IgM	RA
ABO, Rh	EDTA	IR	RC
ACD	ELISA	MHC	RCP
ADCC	Fab	MIF	RFLP
AGH	FCXM	MMF	RIA
APC	FK-506	MMI	SSOP
CD3	GVHD	NMDP	SSP
CD45	HLA	OKT3	T CD4+
CD8	IFN	PAF	T CD8+
CD4	IgA	PCR	TCR
CDC	IgD	PFC	TNF
CMI	IgE		

Validação dos termos

Dos trezentos e vinte e nove termos levantados, cento e trinta e dois termos não possuíam referencial bibliográfico. Estes termos possuem definições obtidas de aulas, apresentações, material de uso pessoal e da internet, sendo necessária a sua validação por especialistas da área.

Cento e uma definições tiveram a avaliação como “concordo” por seis avaliadores. Dezessete definições tiveram avaliação “concordo” por cinco avaliadores e quatorze tiveram quatro avaliações “concordo” e duas avaliações de “não concordo”.

A regra estabelecida no presente trabalho foi a de que, os termos com concordância acima de 66% pelos avaliadores seriam considerados validados, os demais termos seriam desconsiderados. Não foi exigida nenhuma explicação dos avaliadores sobre o motivo da não concordância. Todos os termos avaliados tiveram um percentual de aceite superior a 66%, sendo então considerados validados e aptos a integrar a ontologia

Organizar os termos em classes e hierarquia de classes

Para iniciar a construção da hierarquia da ontologia elaboraram-se duas classes principais, conforme

Quadro 1 – Exemplo de termo enumerado para a Ontologia

Termo	Crossmatch
Acrônimo	PC
Sinônimo	Prova Cruzada, Prova Cruzada por Linfocitotoxicidade
Definição	Anticorpos pré-formados dirigidos contra os antígenos HLA do enxerto são a principal e mais conhecida causa de rejeição hiperaguda. Esses anticorpos podem também estar envolvidos em rejeições agudas e crônicas.
Referência	ABBAS AK, Lichtman AH, Pober JS. Imunologia Celular e Molecular. 5a.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. 544p
Referência	Dubois V, Perrat G, Assaça A, Carrie J, Primard Y, Gebuhrer L. Benefits of new methods for detection of anti-HLA class I antibodies. Transplant Proc.

organização do manual da ASHI⁽⁷⁾. Testes Sorológicos e Testes Moleculares. Outros testes que não são classificados como sorológicos ou moleculares, mas são utilizados no transplante de órgãos, foram organizados em uma nova classe denominada Testes Imunológicos.

Foi criada uma superclasse denominada “Testes” para agrupar as classes criadas até o momento. Outra superclasse foi criada para agrupar termos não relacionados aos testes e sim ao que é testado; esta superclasse foi denominada “Conceitos Imunológicos” A hierarquia dos conceitos pode ser vista esquematicamente na Figura 3.

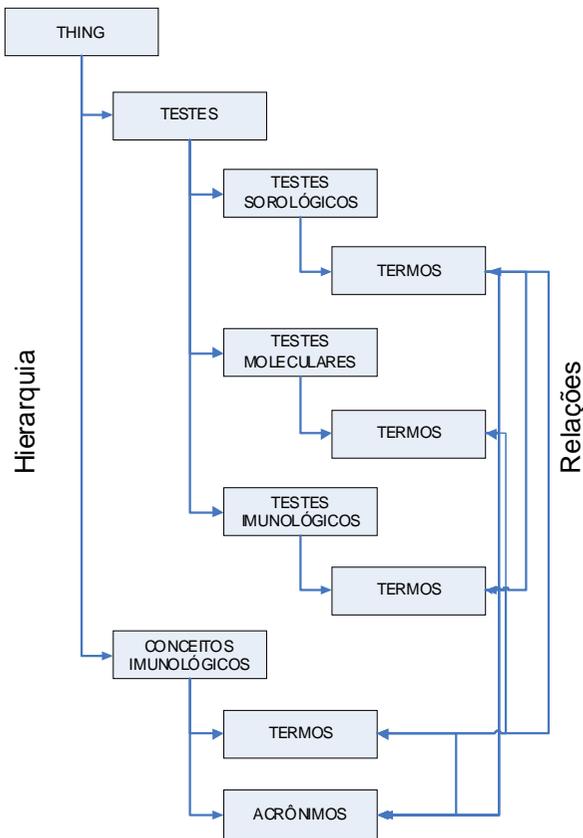


Figura 3 – Hierarquia da Ontologia

Posteriormente foi criada uma nova classe denominada generalidades, onde se encontram os termos utilizados nos procedimentos relacionados às classes existentes na superclasse testes. A construção no editor de ontologias Protégé foi iniciada e todos os termos levantados foram considerados classes.

Definir as propriedades das classes

Foram criadas onze propriedades utilizadas para estabelecer os relacionamentos entre as classes já definidas na ontologia: produz, indica quando uma classe biologicamente produz outra classe; é produzido por, indica que esta classe é produzida biologicamente por outra classe; é sinônimo de, evidencia que esta classe possui um sinônimo na ontologia; determina, correlaciona uma subclasse da classe teste com uma subclasse da classe conceito imunológico; é determinado por, é o inverso de Determina; testa, é designada quando uma classe testa o que está contido em outra classe; é composto por: quando uma classe é composta por outras classes; é Componente de, quando uma classe compõe outra classe; É acrônimo de, denota que esta classe é o acrônimo de outra classe; Tem Acrônimo, evidencia que esta classe possui um acrônimo; Interage com, relaciona as classes que se relacionam biologicamente.

A Figura 4 é um exemplo da interface de apresentação das propriedades e relacionamentos de uma classe no Protégé.

Quanto às propriedades, esta subclasse possui três sinônimos, região de classe I, HLA Classe I e MHC Classe I, além dos herdados da sua superclasse. Ela interage com a incompatibilidade HLA e a rejeição do órgão transplantado. Interage também com a cadeia Beta, pois conforme conceito “A cadeia beta interage não-covalentemente com a porção extracelular da cadeia alfa...”.

Os antígenos HLA de Classe I possuem em sua composição uma cadeia alfa ou pesada, codificada pelo MHC⁽¹³⁾ com aproximadamente 44 kD no homem, e uma cadeia beta sem codificação de 12 kD. A cadeia alfa é formada por um polipeptídeo central contendo um ou dois oligossacarídeos.

Disponibilizar a ontologia

A ontologia foi disponibilizada na linguagem OWL em <http://ontotransplante.50webs.com/ontologia.owl>, com o objetivo de ser possível o seu reuso. Durante este trabalho notou-se a carência de ontologias disponíveis, o que se percebe é que muitos artigos relacionados à construção de ontologia declaram a importância do reuso, porém poucas ontologias criadas estão disponíveis. Parte da ontologia em OWL é apresentada na Figura 5.



Figura 4 – Propriedade da subclasse Antígenos Leucocitários de Classe I

```

- <rdfs:subClassOf>
  - <owl:Restriction>
    - <owl:someValuesFrom>
      <owl:Class rdf:ID="Alelo"/>
    </owl:someValuesFrom>
  - <owl:onProperty>
    <owl:FunctionalProperty rdf:about="#ÉCompostoPor"/>
  </owl:onProperty>
</owl:Restriction>
</rdfs:subClassOf>
- <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">
  Produto protéico da expressão de um alelo, que pode ser detectável como antígeno por outro membro da
  moléculas de proteínas de alguns indivíduos de uma espécie. Polimorfismos alélicos detectados por anticor
</rdfs:comment>
</owl:Class>
- <owl:Class rdf:ID="Panning">
- <rdfs:comment rdf:datatype="http://www.w3.org/2001/XMLSchema#string">
  técnica que depende da ligação de anticorpos policlonais ou monoclonais específicos para moléculas da s
  direta ou indiretamente no panning. Anticorpos contra um marcador específico da superfície celular é incul
  com anti-imunoglobulina. Nesta situação os linfócitos anticorpo-sensibilizados irão ligar-se às anti-imunogl
  aspiração, enquanto células aderidas são recuperadas por vigorosa lavagem e agitação da chapa.
</rdfs:comment>
- <rdfs:subClassOf>
  <owl:Class rdf:ID="TesteImunológico"/>

```

Figura 5 – Parte da ontologia em linguagem OWL

CONCLUSÃO

Este trabalho tem como contribuição uma ontologia terminológica para o domínio da histocompatibilidade voltada para o transplante de órgãos⁽¹⁴⁾. Para a elaboração desta ontologia foi utilizada uma adaptação das etapas propostas por Noy e McGuinness⁽⁸⁾.

O levantamento de termos foi um processo moroso e minucioso, demandando revisões constantes. Muitas dúvidas iniciais foram levantadas, principalmente pelo estado prolixo do conhecimento utilizado pelo domínio em questão, não havendo um dicionário específico da área e nem uma padronização. Uma das dificuldades é que a histocompatibilidade no transplante de órgãos utiliza-se de termos de diversas áreas, dificultando o levantamento.

Assim, conforme designado por Noy e McGuinness⁽⁸⁾, antecedendo o levantamento dos termos deve ser realizado um planejamento elaborado para evitar trabalhos desnecessários nesta fase. Também é preciso analisar a organização da hierarquia para que não sejam gerados problemas posteriores com a herança de propriedades não desejadas. Notou-se que há pouca discussão sobre este tópico

REFERÊNCIAS

1. Jost L. Transplante renal: 1980-2000. Rev Nefrol Diálisis Transpl. 2001;(53):9-11.
2. Newmann JAF, Garcia MVD. Transplante de órgãos e tecidos. São Paulo: Sarvier; 1997.
3. Flomenberg N, Baxter-Lowe LA, Confer D, Fernandez-Vina M, Filipovich A, Horowitz M, et al. Impact of HLA class I and class II high-resolution matching on outcomes of unrelated donor bone marrow transplantation: HLA-C mismatching is associated with a strong adverse effect on transplantation outcome. Blood. 2004;104(7):1923-30.
4. Giudicelli V, Lefranc M. Ontology for immunogenetics: the IMG-T-ONTOLOGY. Bioinformatics. 1999;15(12):1047-54.
5. Rezende S. Sistemas inteligentes: fundamentos e aplicações. Barueri (SP): Manole; 2005.
6. Gruber TRA. Toward principles for the design of ontologies used for knowledge sharing. Int J Hum Comput Stud. 1993; 43(5/6):907-28.
7. Zachary AA, Teresi GA. ASHI Laboratory Manual. 4a ed.

- New York: American Society for Histocompatibility and Immunogenetics; 2004.
8. Noy N, McGuinness DL. Ontology development 101: a guide to creating your first ontology. Technical Report KSL-01-05, Stanford Knowledge Systems Laboratory; 2001.
 9. Corcho O, Fernández-López M, Gómez-Perez A. Methodologies, tools and languages for building ontologies. Where is their meeting point? *Data Knowl Eng.* 2003;46(1):41-64.
 10. Harris MA, Clark J, Ireland A, Lomax J, Ashburner M, Foulger R, et al. The Gene Ontology (GO) database and informatics resource. *Nucleic Acids Res.* 2004;32(supp1):D258–D261.
 11. Giudicelli V, Lefranc M-P. IMGT-ONTOLOGY 2012. Disponível em: https://www.ppgia.pucpr.br/horde/imp/view.php?popup_view=1&thismailbox=INBOX&mailbox=%2A%2Asearch_6d961oh8g0ow8kgkcs008&index=133919&actionID=view_attach&id=7&mimecache=f7538470ccca3d5b545fde9f3ed8f7ce
 12. Sathiamurthy M, Peters B, Bui HH, Sidney J, Mokili J, Wilson SS, et al. An ontology for immune epitopes: application to the design of a broad scope database of immune reactivities. *Immunome Res.* 2005;1(1):2.
 13. Beisswanger E, Deluca DS, Blasczyk R, Hahn U. An ontology for major histocompatibility complex (MHC) alleles and molecules. *AMIA Annu Symp Proc.* 2007;11:41-5.
 14. Alves S, Malucelli A. Ontologia na área de histocompatibilidade no transplante de órgãos. In: *Seminário de Pesquisa em Ontologia no Brasil; 2008 Nov 12-13; Universidade Federal Fluminense. Departamento de Ciência da Informação, Niterói, RJ.*