Математическое моделирование терапии ВИЧ-инфекции на основе блокады PD-L1

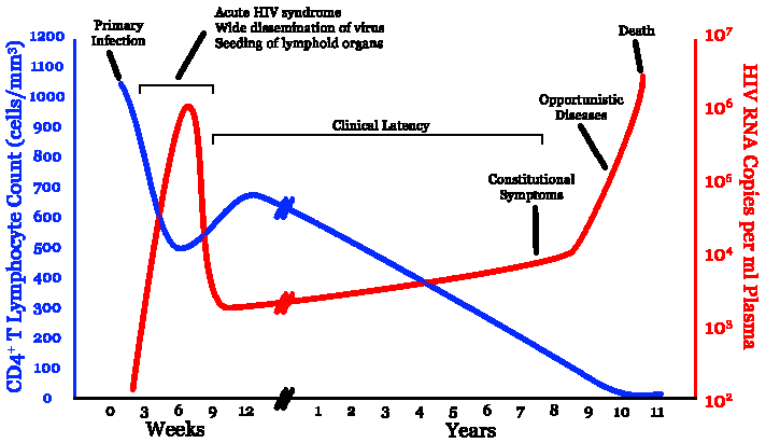
Желткова В.В., Meyerhans A., Бочаров Г.А.

X конференция по математическим моделям и численным методам в биологии и медицине

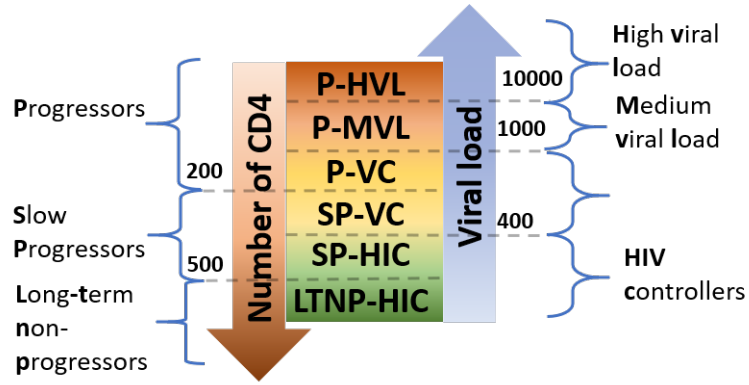
Москва, 2018

Общие данные о ВИЧ-инфекции

Стадии развития заболевания



Варианты развития ВИЧ-инфекции



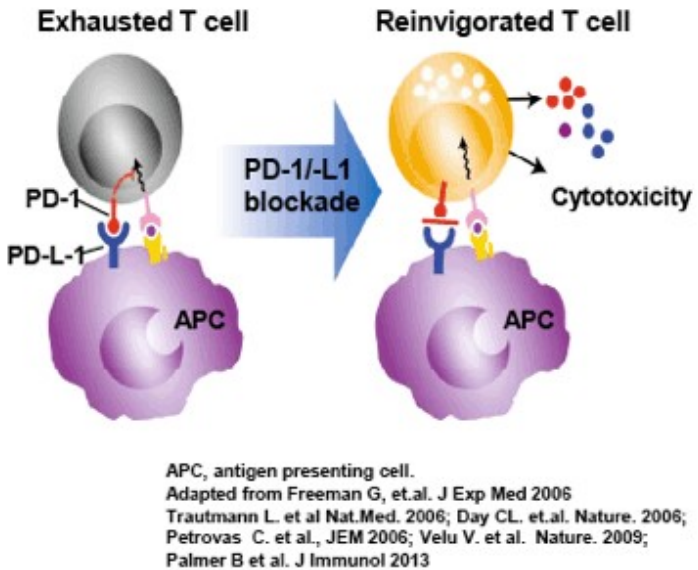
Omari M. Oscillations in a Model for HIV Infection with Three Intracellular Delays and RTI: Delays Can Induce Viral Blips. – 2010.

Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции

- АРТ позволяет снизить вирусную нагрузку до менее 20—50 копий/мл, восстановить численность CD4 Т-лимфоцитов, значительно увеличить продолжительность жизни.
- Как правило, применяются комбинации из трех-четырех препаратов, воздействующих на разные мишени (ингибиторы протеазы, ингибиторы обратной транскриптазы, ингибиторы рецепторов, ингибиторы слияния)
- Недостатки АРТ: высокая стоимость курса, побочные эффекты, строгий режим приема.

Иммунотерапия ВИЧ-инфекции

Блокада рецептора PD-L1 (*)



* Stephen W. Masonb, Srisowmya Sanisettya at. al, Viral Suppression Induced by Anti-PD-L1 Following ARV-Interruption in SIV-Infected Monkeys, 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

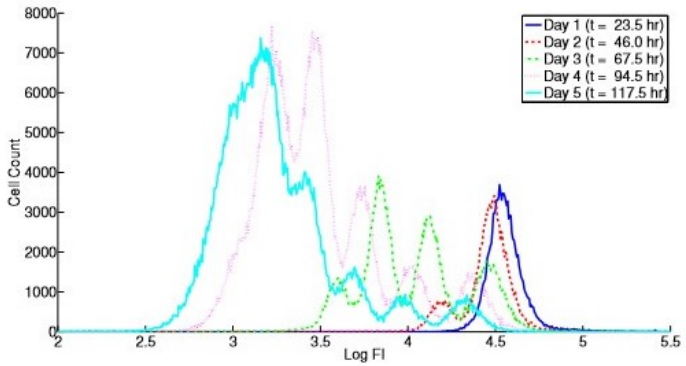
- При хронических инфекциях нарушаются функции CD8 Т-лимфоцитов за счет повышения экспрессии рецептора программируемой клеточной гибели;
- Ранее было показано, что применение блокады PD-L1 может восстановить функции CD8+ Т-лимфоцитов а также снизить вирусную нагрузку при хронических инфекционных заболеваниях;
- Интерес представляет влияние применения блокады PD-L1 на течение ВИЧ-инфекции в хронической фазе на общую динамику заболевания;

Цель и задачи работы

Цель работы: разработка и идентификация математических моделей динамики ВИЧ инфекции для численного моделирования блокады рецептора PD-L1 при различных вариантах течения заболевания.
Задачи:

- Идентификация параметров пролиферативной активности CD8 Т-лимфоцитов по данным проточной цитофлуориметрии при специфической стимуляции клеток;
- Разработка математической модели ВИЧ-инфекции, позволяющей напрямую использовать параметры, полученные при анализе данных проточной цитофлуориметрии;
- Численное моделирование эффекта применения блокады рецептора PD-L1 на основе построенной модели.

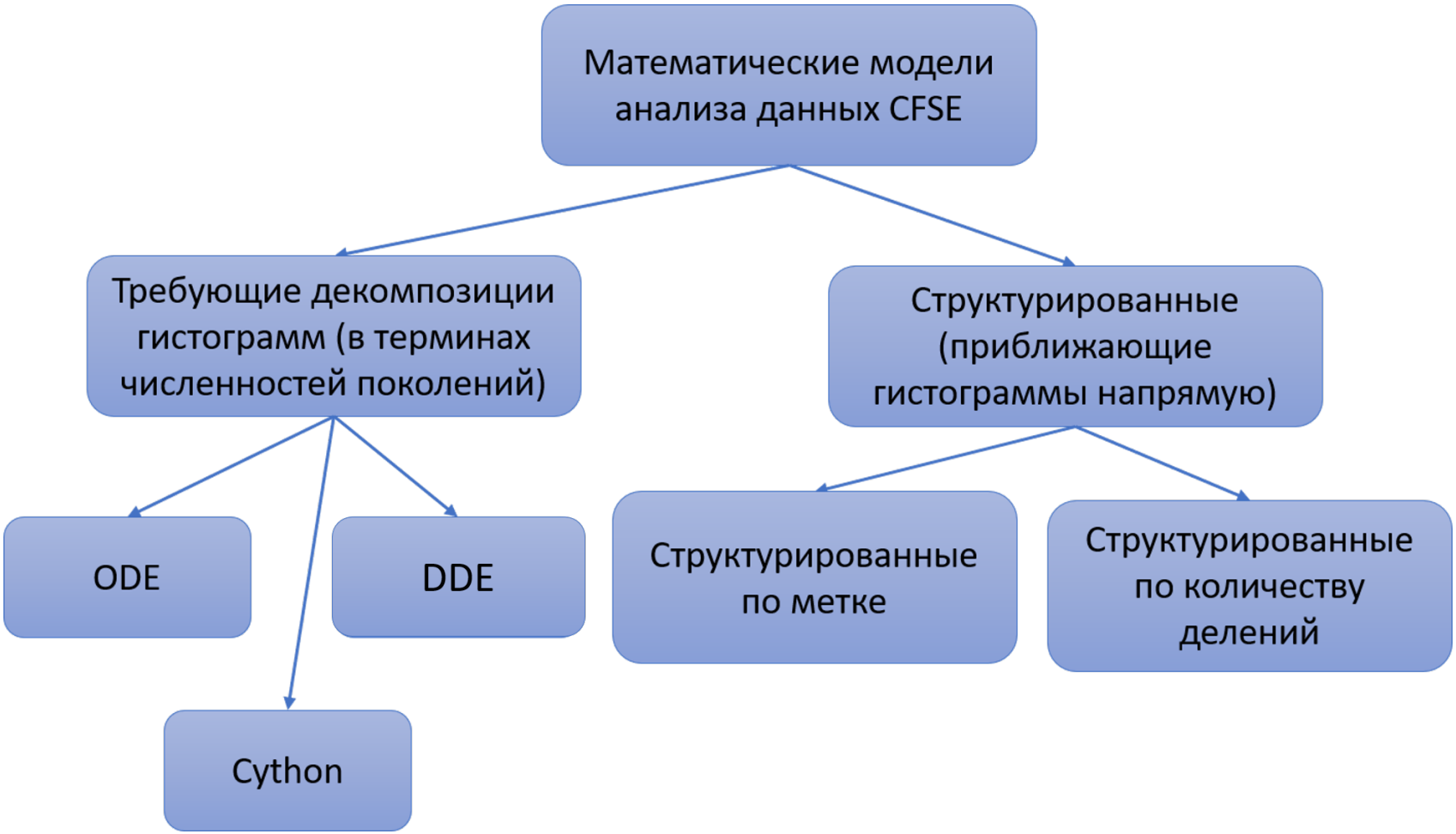
Гистограммы проточной цитофлуориметрии



Dustin Frederick Kapraun, Cell Proliferation Models, CFSE-Based Flow Cytometry Data and Quantification of Uncertainty (dissertation)

- Гистограммы CFSE для каждого дня: по оси X – логарифм интенсивности флуоресценции, по Y – соответствующие количества клеток
- Интерпретация данных: каждый пик – поколение клеток, в поколении дочерних клеток интенсивность флуоресценции снижается в 2 раза.
- Систематический сдвиг гистограмм влево (деградация метки)

Математические модели для оценки пролиферативной активности клеток по данным проточной цитофлуориметрии



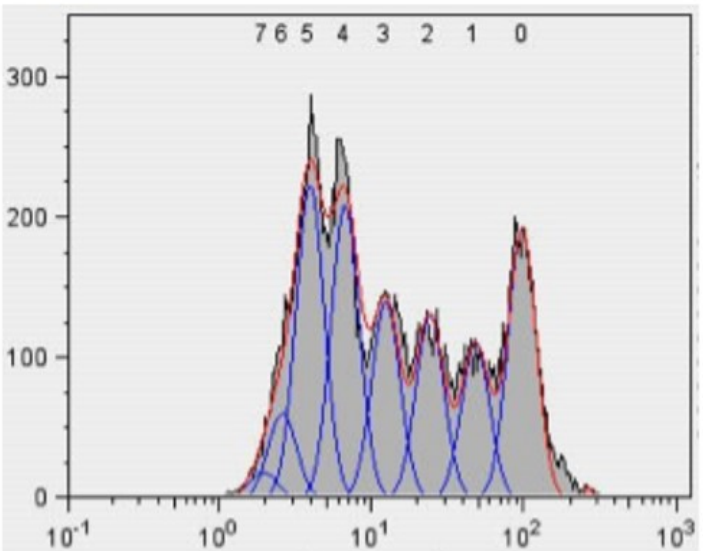
Анализ гистограмм проточной цитофлуориметрии

Приближение интервалов

- Ось X делится на интервалы, каждый из которых содержит пик, соответствующий определенному поколению;
- Площадь гистограммы под кривой на соответствующем интервале принимается за численность поколения;
- Сложности при наложении пиков

Аппроксимация кривой

- Гистограмма приближается суммой гауссиан;
- Используются методы наименьших квадратов;



Алгоритм декомпозиции гистограмм

Предполагаем, что гистограмма представляет собой сумму гауссиан:

$$H(x) \approx \sum_{i=1}^{K} w_i G_i(x), \quad where\ G_i(x) = \frac{1}{\sigma_i \sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu_i)^2}{2\sigma_i^2}}$$

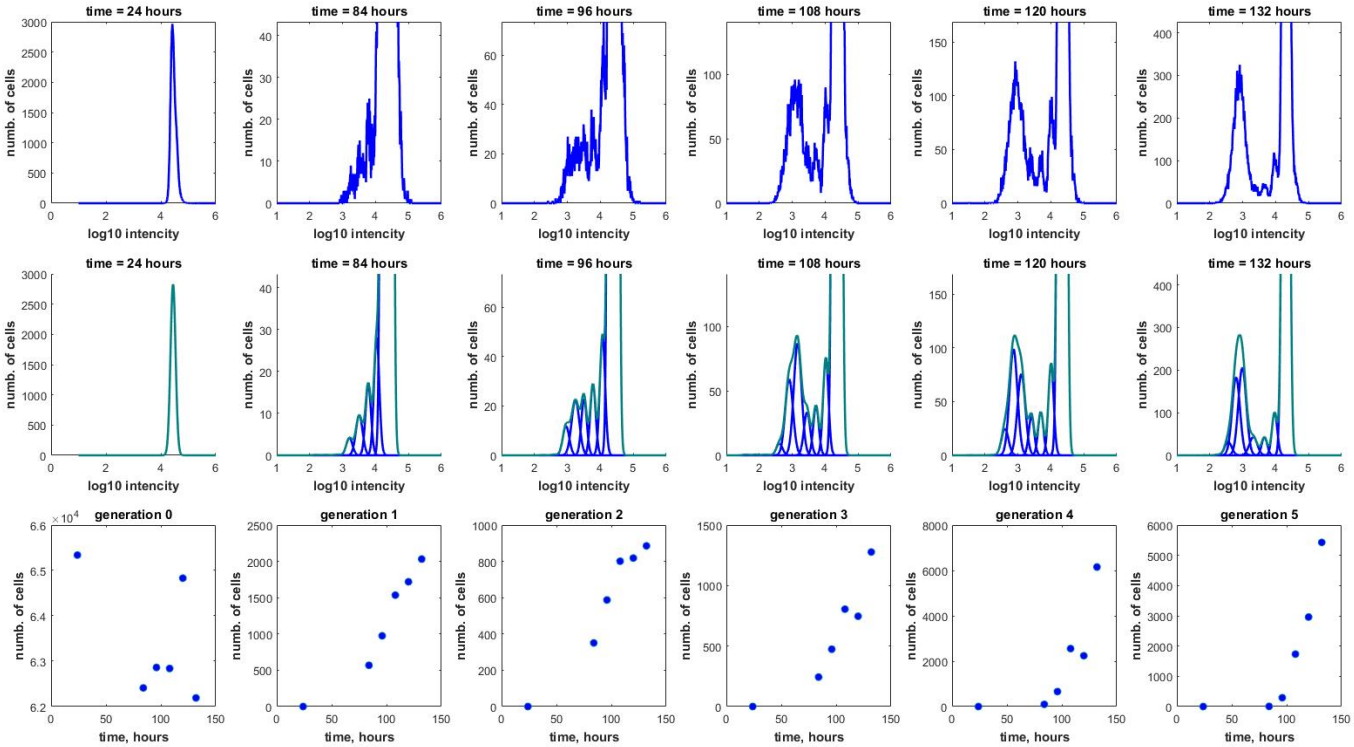
Численность клеток в i-м поколении

$$N_i = \int_{x_{min}}^{x_{max}} w_i G_i(x)\, dx$$

$$\min_{\{\mu_i, \sigma_i, w_i\}} \int_{x_{min}}^{x_{max}} \left| H(x) - \sum_{i=1}^{K} w_i G_i(x) \right| dx \,|$$

- Шаг 1. Приближение первой гистограммы. Используется предположение, что она содержит данные только для первого поколения. Таким образом, находим $\mu_1^1, \sigma_1^1, w_1^1$.
- Шаг k. Приближение k-й гистограммы с использованием начального приближения
- $\hat{\mu}_1^k = \mu_1^{k-1}$,
- $\hat{\mu}_i^k = \hat{\mu}_1^k - (\log_{10} 2) * (i-1)$,
- $\hat{\sigma}_i^k = \sigma_1^1, \hat{w}_i^k = w_1^{k-1}$.

Пример декомпозиции гистограмм



Базовая версия модели: T. Luzyanina at. al., 2013 α_i - скорость деления i-го поколения клеток, β_i - - скорость гибели i-го поколения клеток, τ_i - - задержка деления i-го поколения клеток

$$E_i(t) = E_i^r(t) + E_i^c(t), i = 0, ...i_r - 1;$$
$$\frac{dE_0^r(t)}{dt} = -(\alpha_0 + \beta_0)E_0^r(t));$$
$$\frac{dE_i^r(t)}{dt} = -(\alpha_i + \beta_i)E_i^r(t) + 2\alpha_{i-1}E_{i-1}^r(t - \tau_{i-1}), i = 1, ..., i_r;$$
$$\frac{dE_i^c(t)}{dt} = \alpha_i(E_i^r(t) - E_i^r(t - \tau_i)), i = 1, ..., i_r;$$

$E_0^r(\xi) = 0, \xi \in [-\tau_0, 0)$,
$E_0^r(0) = E_0, E_i^r(\xi) = 0, \xi \in [-\tau_0, 0], i = 1, ..., i_r$,
$E_i^c(\xi) = 0, \xi \in [-\tau_0, 0], , = 1, ..., i_r$,

Для описания данных специфической стимуляции нами была предложена адаптация данной модели:

$$\frac{\mathrm{d}E_0^r(t)}{\mathrm{d}t} = -(\alpha_0 + \beta_0)E_0^r(t),$$
$$\frac{\mathrm{d}E_i^r(t)}{\mathrm{d}t} = -(\alpha_i + \beta_i)E_i^r(t) + 2\alpha_{i-1}E_{i-1}^r(t - \tau_{i-1}),\ i = 1, ..., i_r,$$
$$\frac{\mathrm{d}E_i^c(t)}{\mathrm{d}t} = \alpha_i(E_i^r(t) - E_i^r(t - \tau_i))$$
$$\frac{\mathrm{d}E_{0nonspecific}}{\mathrm{d}t} = -(\beta_{0nonspecific})E_{0nonspecific},$$

Начальные условия:

$$E_0^r(\xi) = 0\, \xi \in [-\tau_0, 0),\ E_0^r(0) = \theta E_0,$$
$$E_0^r(0) = 0\, \xi \in [-\tau_0, 0],\ i = 1, ..., i_r.$$

Идентификация параметров модели

Для тестирования различных постановок задач параметры модели были разбиты на подмножества, для каждого из которых использовались предположения:

- Скорости деления клеток α_i:
  - Все скорости деления равны;
  - Скорость деления первого поколения отличается, остальные равные;
  - Скорости деления всех поколений индивидуальны;
- Скорости гибели клеток β_i:
  - Все скорости гибели равны нулю;
  - Скорость гибели первого поколения ненулевая, остальные равны нулю;
  - Все скорости гибели одинаковы;
  - Скорость гибели первого отличается, остальные одинаковы;
  - Все скорости гибели различаются;
- Задержки деления τ_i:
  - Все задержки одинаковы, кроме первой;
  - Все задержки одинаковы, кроме первой и второй;
  - Все задержки индивидуальны;
- Процент специфических клеток θ:

- Для объяснения эффекта блокады рецептора PD-L1 использовались различные комбинации о сохранении или изменении после применения блокады подмножеств из $[\alpha_i, \beta_i], \tau_i, \theta$. Таким образом, может быть сформулировано $((3 * 5) * 3 * 1) * 2^3 = 360$ постановок обратных задач.
- Наименьшее значение критерия Акаике получается при использовании предположений об индивидуальных скоростях деления, нулевых скоростях гибели и предположении об индивидуальной задержке только для первого или для первого и второго поколений.
- Эффект применения блокады лучше всего может быть объяснён изменением скоростей деления и гибели или процента специфических клеток, но не задержек делений.

Найденные значения параметров пролиферативной активности CD8 Т-лимфоцитов до и после применения блокады

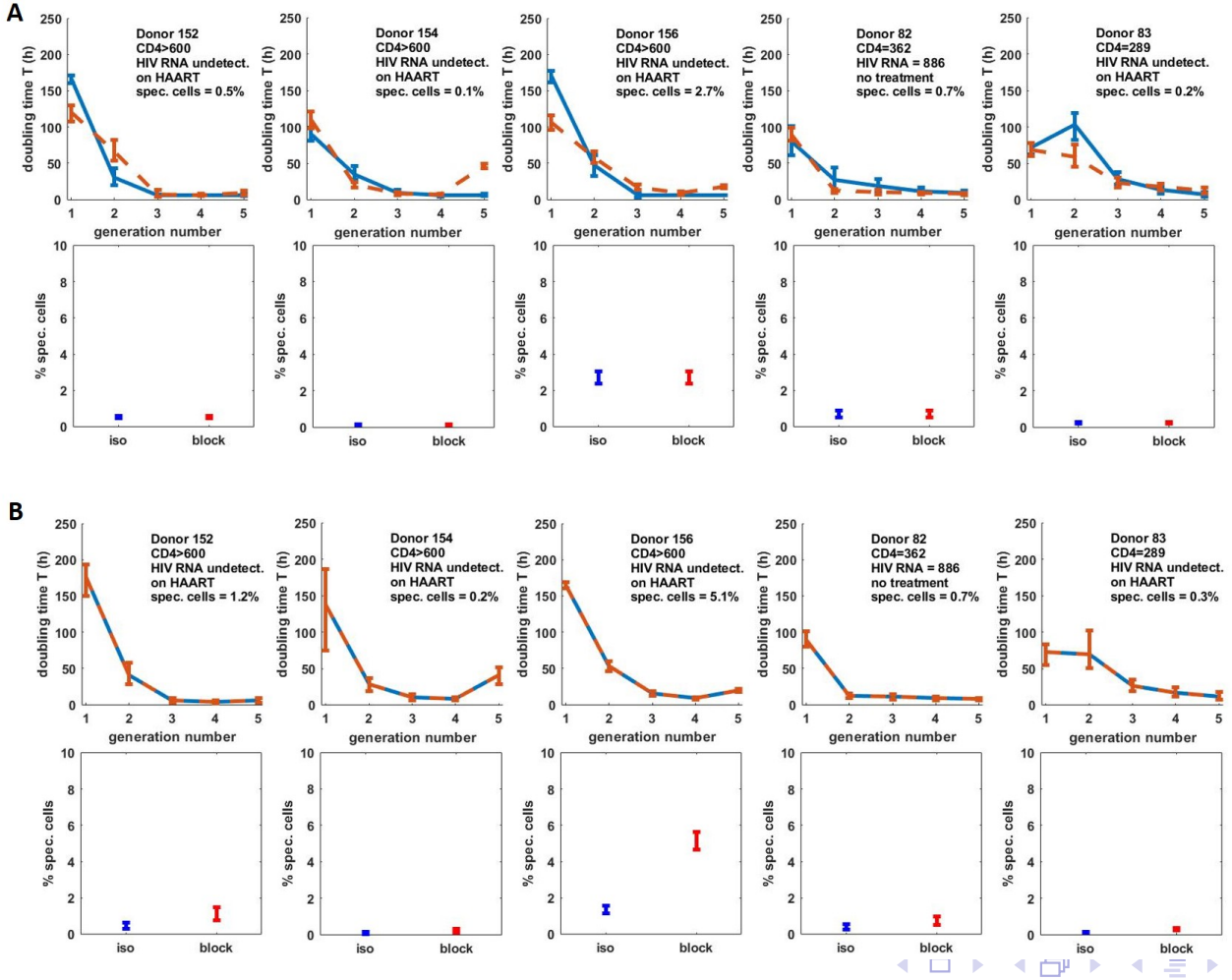
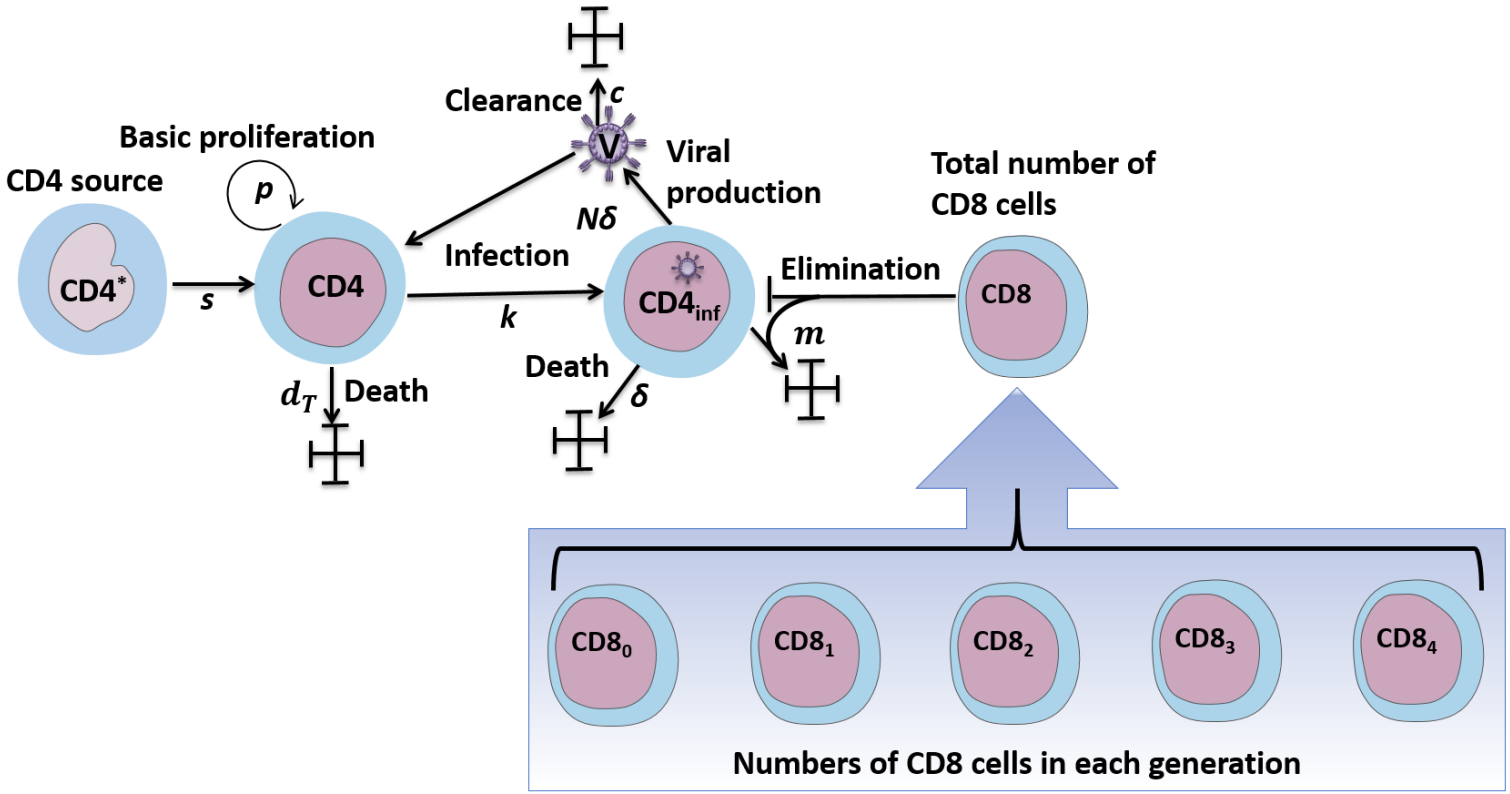


Схема модели динамики ВИЧ-инфекции с блоком, описывающим каскадное деление CD8 Т-лимфоцитов



Уравнения модели динамики ВИЧ-инфекции

$$\frac{\mathrm{d}T(t)}{\mathrm{d}t} = s + pT(t) - d_T T(t) - kV(t)T(t),$$

$$\frac{\mathrm{d}I(t)}{\mathrm{d}t} = kV(t)T(t) - \delta I(t) - mE(t)I(t),$$

$$\frac{\mathrm{d}V(t)}{\mathrm{d}t} = \delta I(t)N - cV(t) - \rho kV(t)T(t),$$

$$\frac{\mathrm{d}E_0^r(t)}{\mathrm{d}t} = \lambda_E + \{f_{div}(V, I, T, p_{div}) - f_{imp}(V, I, T, p_{imp})E(t)\} - (\alpha_0 + \beta_0)E_0^r(t)$$

$$f_{div}(V, I, T, p_{div}) = \frac{b_E I(t)}{I(t) + K_b}, \quad f_{imp}(V, I, T, p_{imp}) = \frac{d_E I(t)}{I(t) + K_d},$$

$$\frac{\mathrm{d}E_i^r(t)}{\mathrm{d}t} = -(\alpha_i + \beta_i)E_i^r(t) + 2\alpha_{i-1}E_{i-1}^r(t - \tau_{i-1}),\ i = 1, ..., i_r,$$

$$\frac{\mathrm{d}E_i^c(t)}{\mathrm{d}t} = \alpha_i(E_i^r(t) - E_i^r(t - \tau_i)),$$

$$E(t) = \sum_{i=0}^{5}(E_i^r(t) + E_i^c(t))$$

Таблица: Переменные модели

Обозн.	Биологический смысл
$T(t)$	К-во здоровых клеток-мишеней, 1/мл
$I(t)$	К-во инфицированных клеток-мишеней, 1/мл
$V_I(t)$	К-во инфекционных вирусных частиц, 1/мл
$V_N I(t)$	К-во неинфекционных вирусных частиц, 1/мл
$E_i^r(t)$	К-во специфич. CD8 Т-лимфоцитов, не приступивших к делению, 1/мл
$E_i^c(t)$	К-во специфич. CD8 Т-лимфоцитов, приступивших к делению, 1/мл

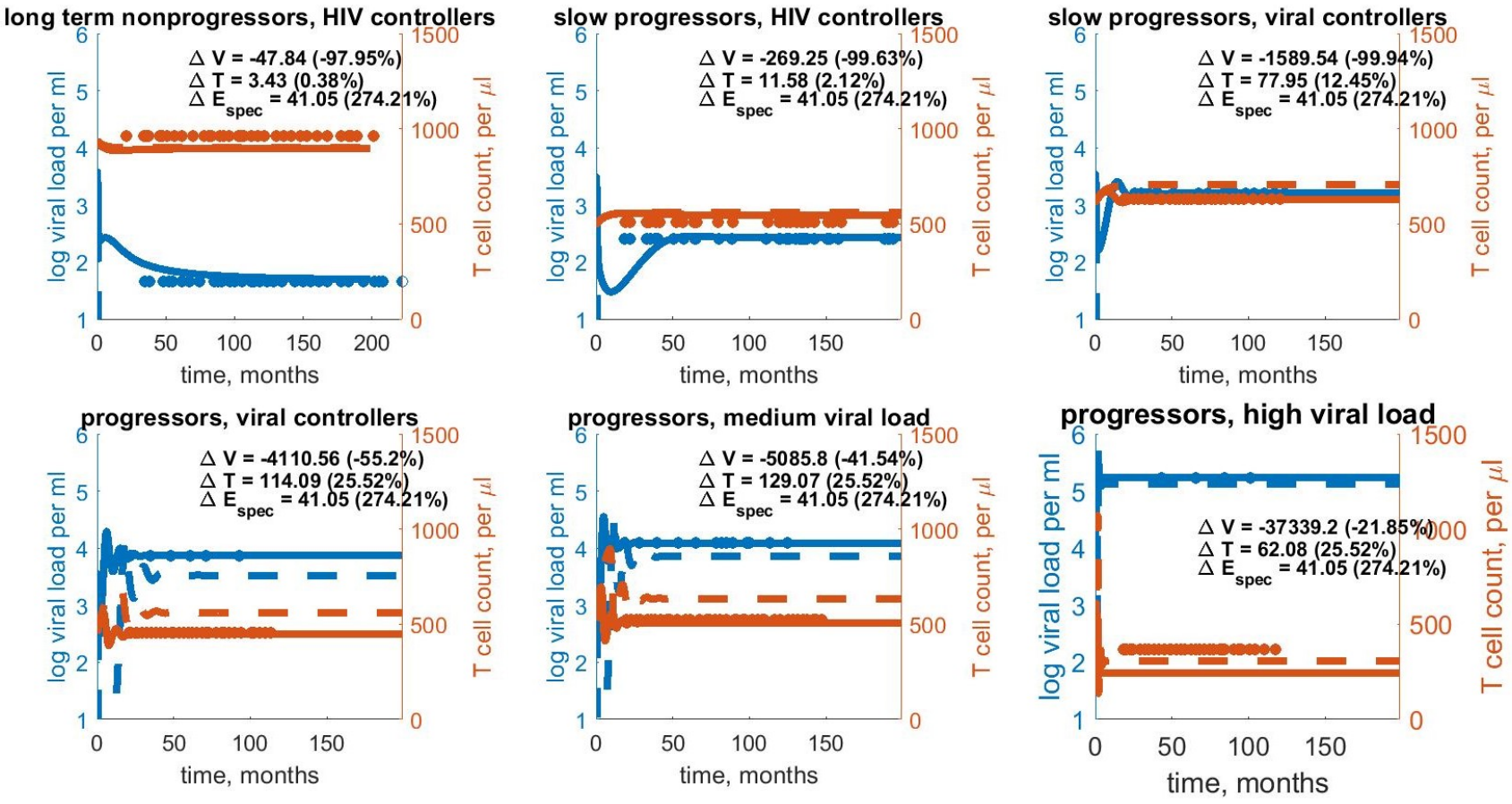
Таблица: Параметры модели

Обозн.	Биол. смысл
s	Скорость производства клеток-мишеней, 1/мл*час
p	Скорость гомеостатической пролиферации клеток-мишеней, 1/мл*час
d_τ	Скорость гибели клеток-мишеней, 1/мл*час
k	Скорость заражения клеток-мишеней, 1/мл*час*част
δ	Скорость гибели инфицированных клеток-мишеней, 1/мл*час
N	Количество вирусных частиц, производимых инфицированными клетками, част.
c	Скорость выведения вирусных частиц, 1/мл*час
λ_E	Скорость производства CD8 Т-лимфоцитов, 1/мл*час
b_E	Максимальная скорость производства CD8 Т-лимфоцитов, 1/мл*час
K_b	Константа сатурации для деления CD8 Т-лимфоцитов
d_E	Максимальная скорость гибели CD8 Т-лимфоцитов 1/мл*час
K_d	Константа сатурации для гибели CD8 Т-лимфоцитов
α_i	Скорость активации CD8 Т-лимфоцитов i-го поколения, 1/мл*час
β_i	Скорость гибели CD8 Т-лимфоцитов i-го поколения, 1/мл*час
m	Скорость уничтожения инфицированных клеток CD8 Т-лимфоцитами, 1/мл*час*кл
ϵ_{PI}	Эффективность ингибиторов протеазы
ϵ_{RT}	Эффективность ингибиторов обратной транскрипции

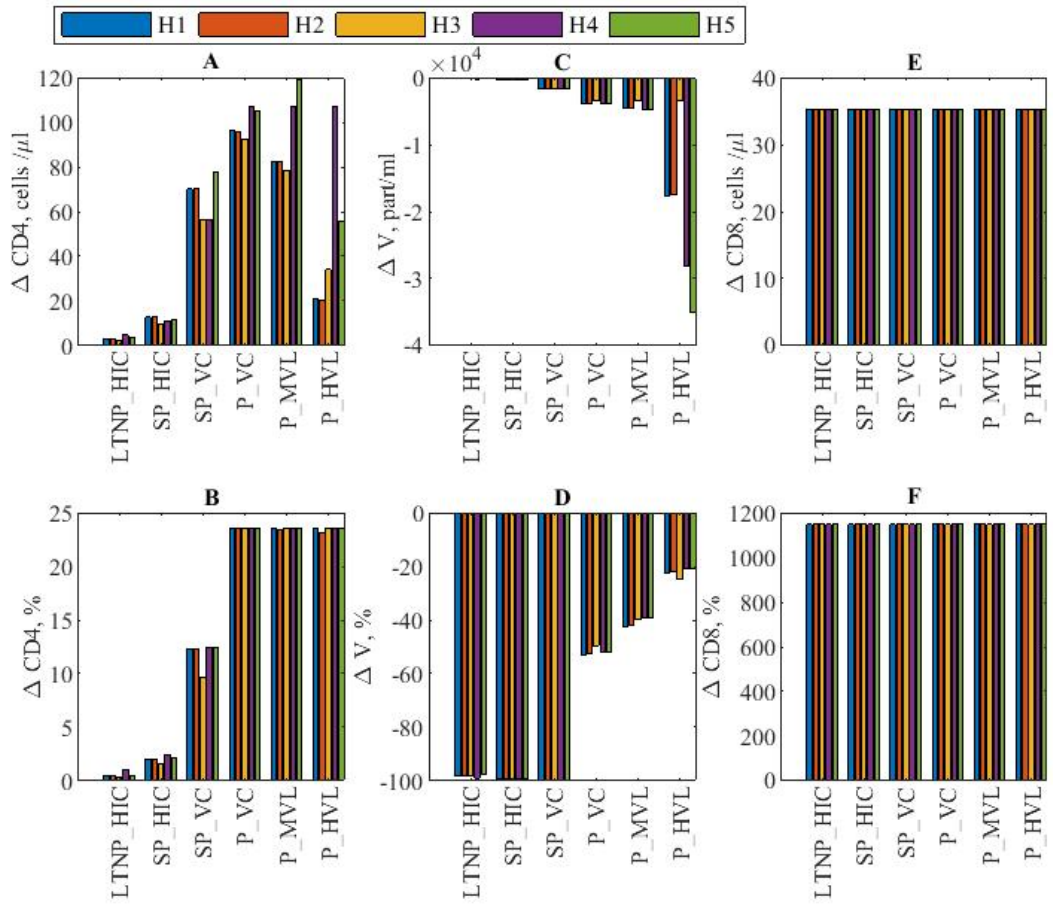
Исследование модели

- Было проведено исследование глобальной чувствительности вирусной нагрузки и численности CD4 T-лимфоцитов в хронической фазе к изменению параметров модели;
- Были выявлены параметры, изменение которых вносит наибольший вклад в изменение вирусной нагрузки и численности CD4 T-лимфоцитов (s, N, k, c)
- Были сформулированы и решены задачи оценивания параметров модели для различных вариантов развития инфекции:
  - H1: зафиксированы все параметры, кроме s
  - H2: зафиксированы все параметры, кроме N
  - H3: зафиксированы все параметры, кроме k
  - H4: зафиксированы все параметры, кроме c
  - H5: зафиксированы все параметры, кроме s, c

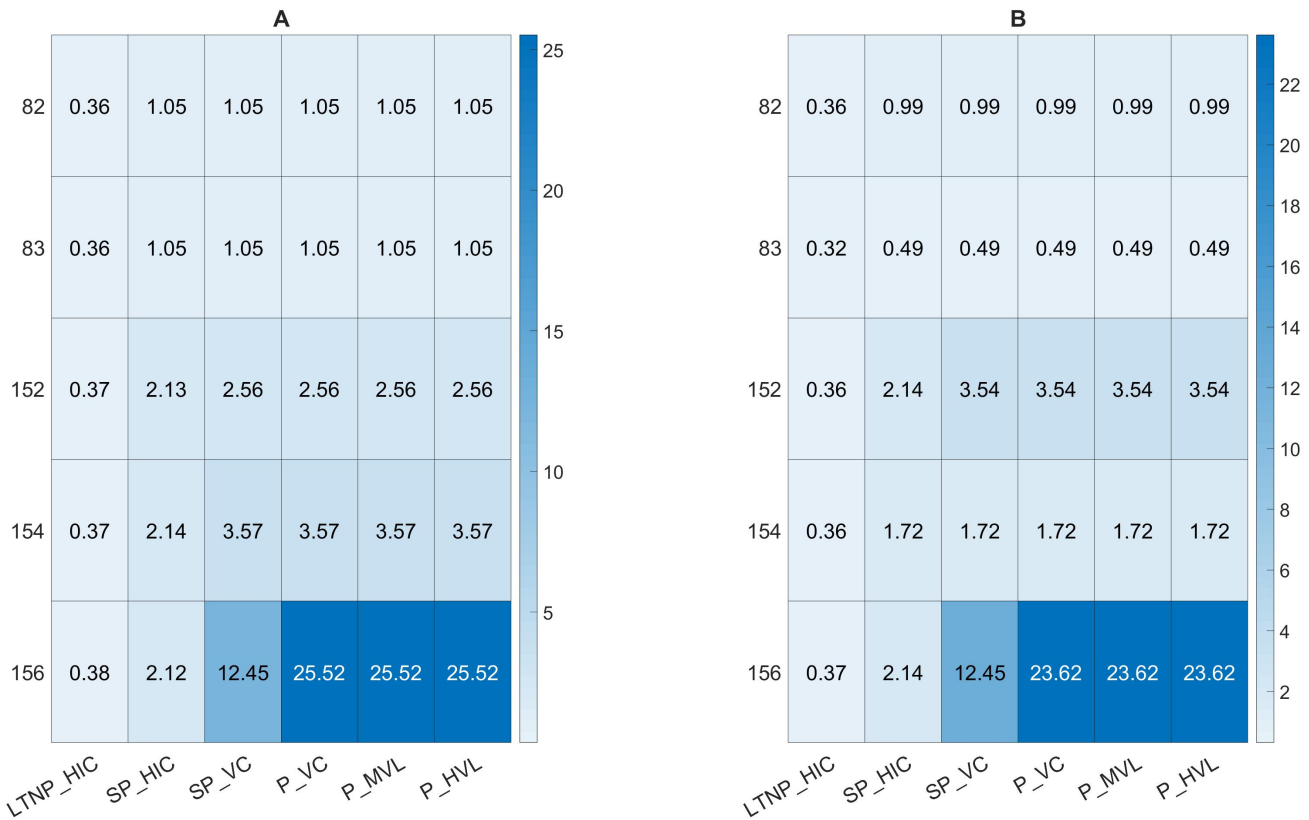
Решение модели и экспериментальные данные для различных вариантов развития инфекции



Влияние применения блокады рецептора PD-L1 на ключевые показатели ВИЧ-инфекции в хронической фазе при различных вариантах заболевания

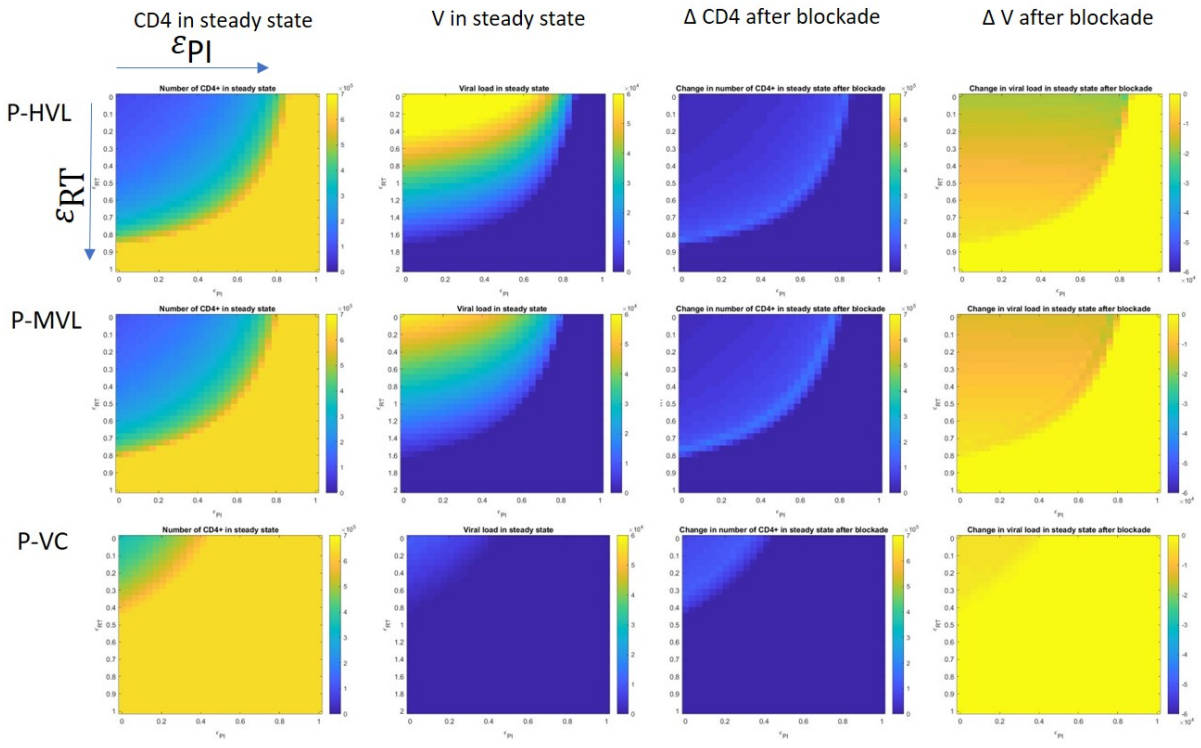


Зависимость предсказанного результата блокады рецептора PD-L1 от предположения о том, какие именно параметры пролиферативной активности изменяются в результате воздействия.



Модель комбинированной терапии (АРТ + блокада рецептора PD-L1)

$$
\begin{aligned}
\frac{\mathrm{d}T(t)}{\mathrm{d}t} &= s + pT(t) - d_T T(t) - kV(t)T(t), \\
\frac{\mathrm{d}I(t)}{\mathrm{d}t} &= (1-\epsilon_{RT})kV_I(t)T(t) - \delta I(t) - mE(t)I(t), \\
\frac{\mathrm{d}V_I}{\mathrm{d}t} &= (1-\epsilon_{PI})\delta NI - cV_I - \rho kV(t)T(t), \\
\frac{\mathrm{d}V_{NI}}{\mathrm{d}t} &= \epsilon_{PI}\delta NI - cV_{NI} \\
\frac{\mathrm{d}E_{\mathbf{0}}^r(t)}{\mathrm{d}t} &= \lambda_E + \{f_{div}(V, I, T, p_{div}) - f_{imp}(V, I, T, p_{imp})E(t)\} \\
&\quad - (\alpha_{\mathbf{0}} + \beta_{\mathbf{0}})E_{\mathbf{0}}^r(t) \\
f_{div}(V, I, T, p_{div}) &= \frac{b_E I(t)}{I(t)+K_b}, \quad f_{imp}(V, I, T, p_{imp}) = \frac{d_E I(t)}{I(t)+K_d}, \\
\frac{\mathrm{d}E_i^r(t)}{\mathrm{d}t} &= -(\alpha_i + \beta_i)E_i^r(t) + 2\alpha_{i-\mathbf{1}}E_{i-\mathbf{1}}^r(t-\tau_{i-\mathbf{1}}),\ i = \mathbf{1}, \ldots, i_r, \\
\frac{\mathrm{d}E_i^c(t)}{\mathrm{d}t} &= \alpha_i(E_i^r(t) - E_i^r(t-\tau_i)), \\
E(t) &= \sum_{i=\mathbf{0}}^{\mathbf{5}}(E_i^r(t) + E_i^c(t))
\end{aligned}
$$



- В рамках рассматриваемой модели начиная с некоторого порога эффективности комбинированной терапии $f(\epsilon_{PI}, \epsilon_{RT})$, вирусная нагрузка снижается до нулевого уровня и количество клеток-мишеней нормализуется, и это значение ниже для более благоприятных вариантов развития заболевания.
- Эффективность ингибиторов обратной транскрипции сильнее влияет на итоговую вирусную нагрузку;
- Эффект применения блокады рецептора PD-L1 повышается при более высокой эффективности комбинированной терапии;

Полученные результаты

- Оценены параметры пролиферативной активности CD8 Т-лимфоцитов для специфической стимуляции
- Изучены различные предположения, объясняющие повышение пролиферативной активности клеток в результате применения блокады PD-L1
- Построена математическая модель динамики ВИЧ-инфекции, позволяющая напрямую использовать данные, полученные при анализе гистограмм CFSE
- С помощью построенной модели были проведено численное моделирование применение блокады рецептора PD-L1 для различных вариантов течения заболевания
- Построенная модель была расширена для численного моделирования комбинированной терапии (АРТ + блокада рецептора PD-L1)

Далее планируется расширить модель, добавив в неё описание динамики регуляторных Т-лимфоцитов.

Спасибо за внимание!

Работа выполнена при поддержке грантов РНФ 15-11-00029 и 18-11-00171.