



Modeling & Simulation  
Decisions

# Разработка комплекса программ для моделирования формирования иммунного ответа в лимфатических узлах, его протекания на примере сингенных мышинных опухолей и способов регуляции с помощью ингибиторов контрольной точки

Иван Азаров, Юрий Косинский, Кирилл Песков

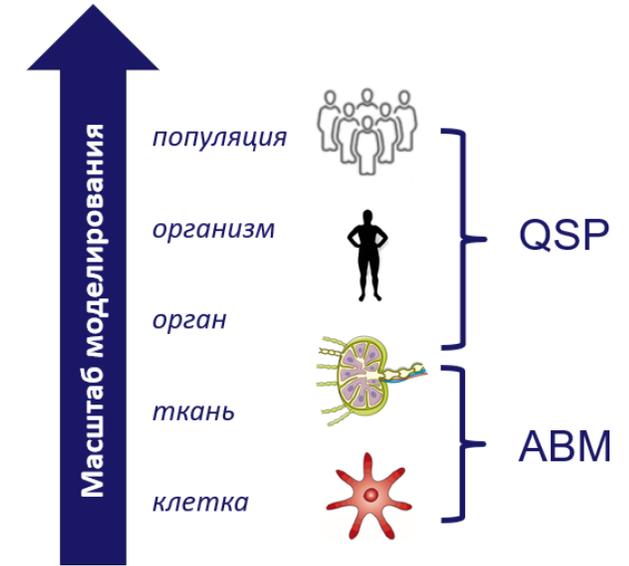


2-3 ноября 2020

XII Конференция по  
математическим моделям  
и численным методам в  
биоматематике 2020

# Проблемы, сложности и задачи

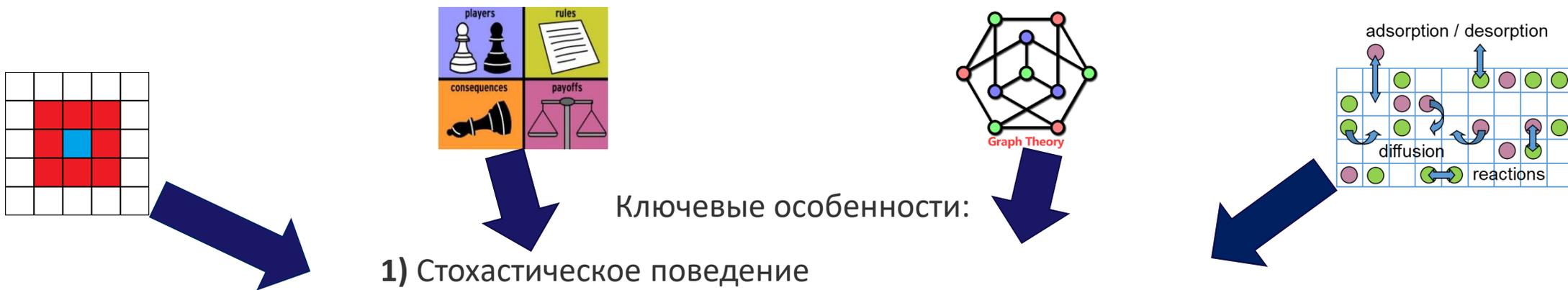
- Формирование иммунного ответа – сложное мультимасштабное эмерджентное явление, описание которого также должно происходить на разных уровнях и с помощью разных методик.
- Микро- и макро-уровни описания иммунного отклика должны органично дополнять друг друга в рамках единой системы моделирования
- Моделирование на микроскопическом уровне способно оценить неизвестными параметрами, устранить пробелы в теории, которые принципиально не проверяемы экспериментальным путём, и позволяет сравнить конкурирующие гипотезы, которые нуждаются в проверке.
- При этом для описания поведения отдельных Т клеток плохо подходит использование традиционного аппарата ОДУ.
- С другой стороны, на макроуровне тканей и органов системы ОДУ, должны описывать поведение иммунного отклика в группе животных, то есть необходимо привлечение популяционного подхода.
- Выход: создание в рамках единого подхода целого комплекса программ, объединённых вокруг проблем возникновения, протекания и регуляции иммунного ответа. Таким образом, что результаты моделирования на клеточном уровне стали бы предварительными количественными оценками, подаваемыми на вход более общего макроскопического подхода.



# Методы моделирования

# Агент-ориентированное моделирование (АВМ)

- АВМ – метод имитационного моделирования, изучающий поведение децентрализованных объектов и то, как их поведение влияет на систему в целом.
- Поведение агентов закладывается на индивидуальном уровне. Поведение системы в целом возникает как результат деятельности множества агентов.
- Метод возник как логическое продолжение теории клеточных автоматов, использует элементы теории игр, теории графов, сложных систем и методов Монте-Карло.



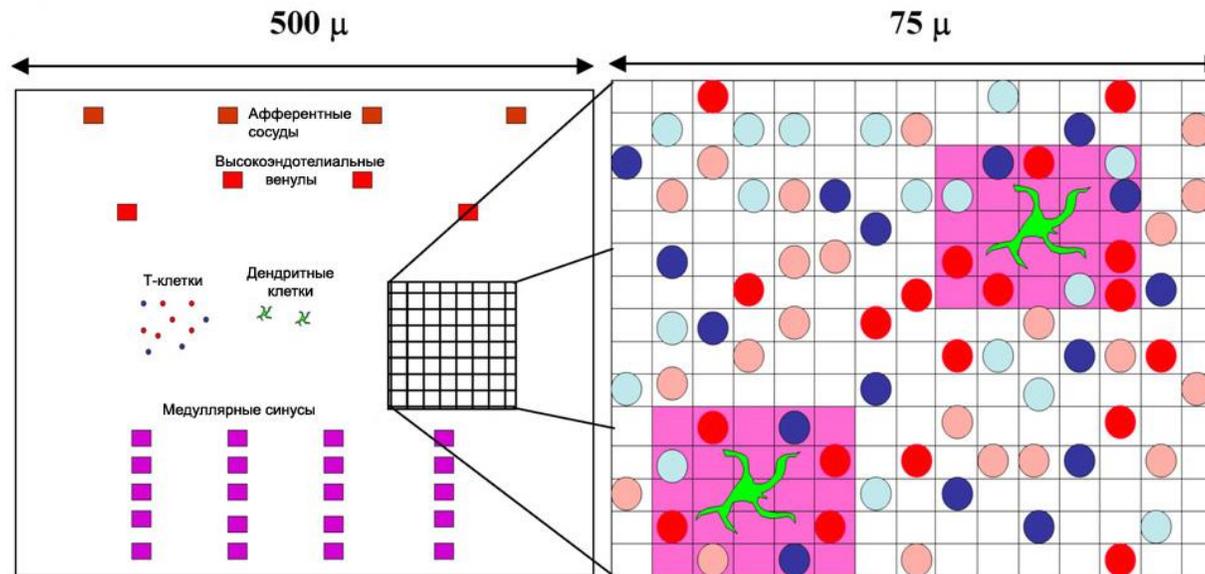
Ключевые особенности:

- 1) Стохастическое поведение
- 2) Пространственный аспект
- 3) Рассмотрение на индивидуальном уровне
- 4) Возможность обучения, “мышления”, внешнего контроля над агентами etc.

# Сильные и слабые стороны АВМ

## Достоинства АВМ:

- 1) АВМ выявляет неожиданные (новые) свойства системы и способно фиксировать *эмерджентные* явления
- 2) АВМ показывает систему естественным образом
- 3) АВМ является гибкой методологией



## Ограничения АВМ:

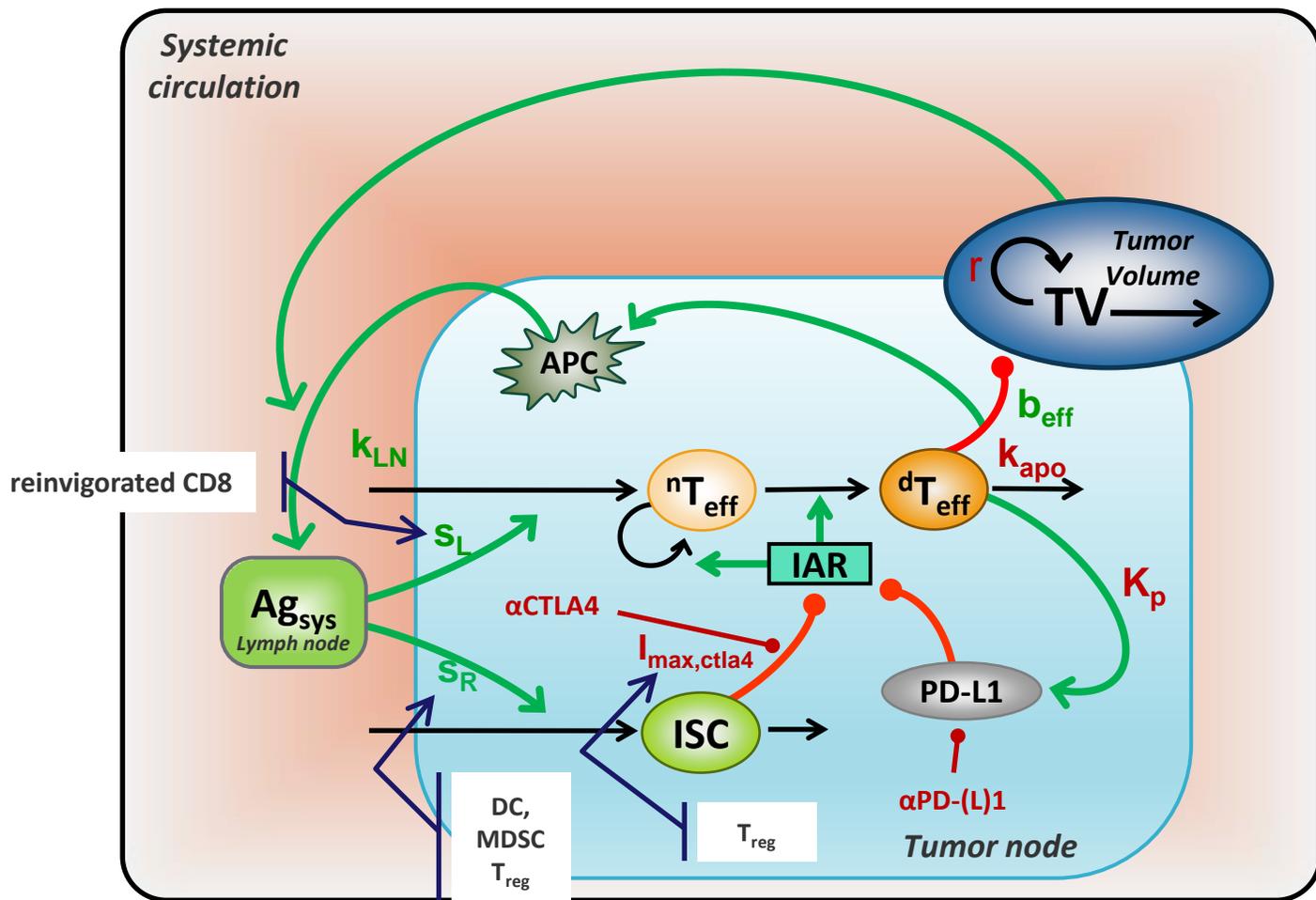
- АВМ остается больше искусством, чем наукой (Axelrod, 2007).
- Ряд параметров бывает трудно количественно оценить.
- Вычислительная сложность моделей.
- Агентные модели слишком чувствительны к начальным условиям.
- Большая часть АВМ объясняет, нежели предсказывает.
- Модели полезны только для той цели, для которой они были построены.

# Что такое QSP модель?

Дисциплина, интегрирующая физиологию, фармакологию, молекулярную и клеточную биологию и особенности заболевания для динамических предсказаний характеристик и исхода болезни



# Пример QSP модели



Динамика роста опухоли

- $$\frac{dTum}{dt} = Tum \cdot r \cdot \left(1 - \frac{Tum}{TV_{max}}\right) - (b_{eff} \cdot CTL + d) \cdot Tum$$

Число наивных Т-лимфоцитов

- $$\frac{dT_N}{dt} = \frac{k_{Ln} \cdot Ag_{sys}}{Ag_{sys} + s_L} + k_{pro} \cdot TN \cdot IAR - k_{el} \cdot TN - k_{dif} \cdot IAR \cdot TN$$

Число эффекторных Т-клеток

- $$\frac{dCTL}{dt} = k_{dif} \cdot IAR \cdot TN - k_{apo} \cdot CTL$$

Уровень PD-L1 в микроокружении опухоли

- $$\frac{dPDL1}{dt} = \left( \frac{CTL}{CTL + k_{PDL}} - PDL1 \right)$$

# Зачем нужны QSP модели?

Поиск  
лекарств

Ранняя стадия  
разработки  
препарата

Поздняя стадия  
разработки  
препарата

Управление  
жизненным  
циклом  
препарата

Подбор лекарств

Оптимизация режимов и  
дозировок

Планомерный поиск  
комбинаций

Генерация гипотез

Предсказания  
эффективности

Идентификация  
биомаркеров/трансляция

Поиск новых популяций

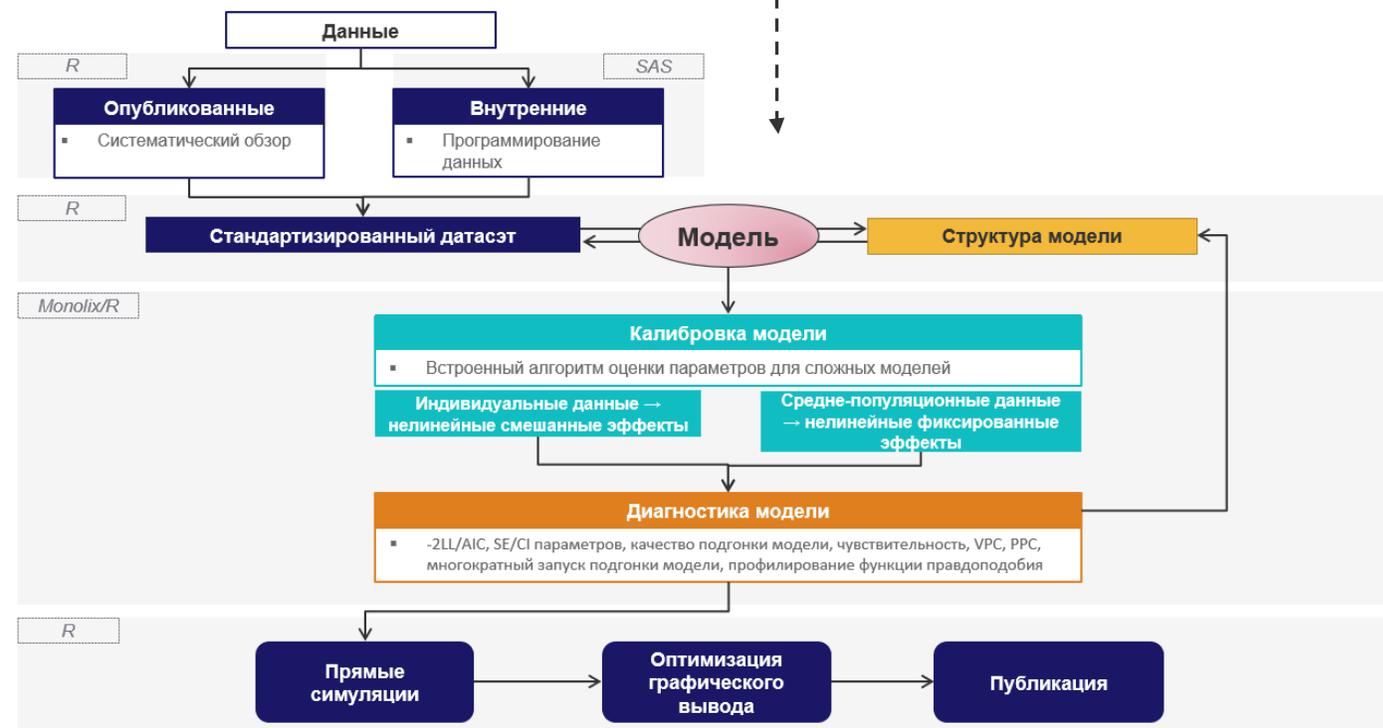
Сравнительная  
эффективность,  
безопасность и/или  
эффективность  
конкурирующих методов  
лечения

# Рабочий процесс гибридного QSP моделирования

## Процесс агентного моделирования



На основе:  
 Oloo, F. (2019). Sensor-Driven, Spatially Explicit Agent-Based Models. In *Swarm Intelligence-Recent Advances, New Perspectives and Applications*. IntechOpen.  
 Helmlinger et al., *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2019 Jun;8(6):380-395.



# Какие пакеты применять для QSP моделирования?

Функциональность	Основанные на Matlab		Основанные на R			
	IQM	Simbiology	IQR	mrgsolve	NLMIXR	Monolix
Стандартизированный датасэт	Зелёный	Зелёный	Зелёный	Зелёный	Красный	Зелёный
Исследование данных	Зелёный	Зелёный	Зелёный	Зелёный	Красный	Зелёный
Встроенная оценка параметров	Зелёный	Зелёный	Зелёный	Жёлтый	Зелёный	Зелёный
Симуляции vs. экспериментальные данные	Зелёный	Зелёный	Зелёный	Зелёный	Красный	Жёлтый
Анализ чувствительности	Жёлтый	Зелёный	Жёлтый	Зелёный	Жёлтый	Жёлтый
Анализ идентифицируемости	Жёлтый	Зелёный	Зелёный	Жёлтый	Зелёный	Зелёный
Дружественный интерфейс	Зелёный	Зелёный	Жёлтый	Красный	Красный	Зелёный

**Зелёный** – доступная опция

**Жёлтый** – доступно с помощью дополнительных пакетов или функций в R

**Красный** – недоступная опция

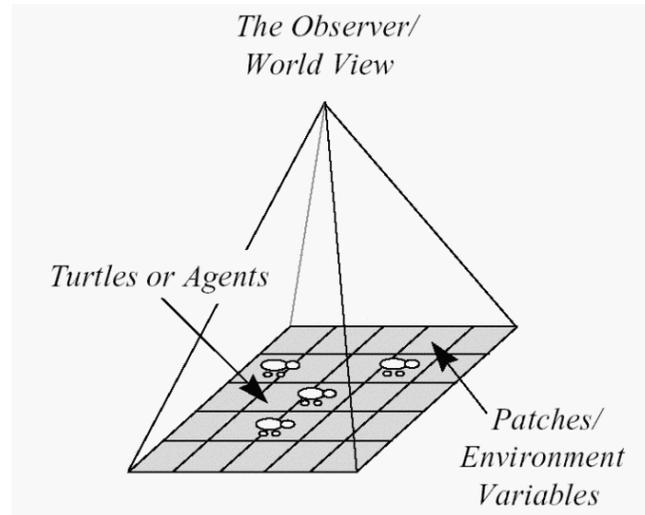
# Сравнение популярных пакетов агентного моделирования

Особенности	Языки основанные на Logo				
	Altreva	AnyLogic	Swarm	StarLogo	NetLogo
Лицензия/доступность	Проприетарная/Closed source	Проприетарная/Closed source	GPL/Open Source	Clearthought software license v 1.0/Closed source	GPL/Open Source
Последнее обновление	2020.05.04	2020.08.13	2005	2018.11.27	2020.01.06
Язык программирования	Не требуется, "генетическое программирование"	Java	Java, Objective-C	StarLogo	NetLogo
Возможность 3D моделирования	Есть	Есть	Неизвестно	Есть в StarLogo TNG	Есть
Картографические возможности	Неизвестно	Есть	Неизвестно	Неизвестно	Есть
Основная область применения	ABM модели рынка для предсказания цен	2D/3D ABM любых направлений, системная динамика и дискретные события	Симуляции сложных адаптивных систем в биологии и социологии	Социальные и естественные науки; в образовательных целях	Социальные, естественные и физико-математические науки; образование и исследовательские цели
Число упоминаний в Google Scholar	13	1660	4820*	490	5680

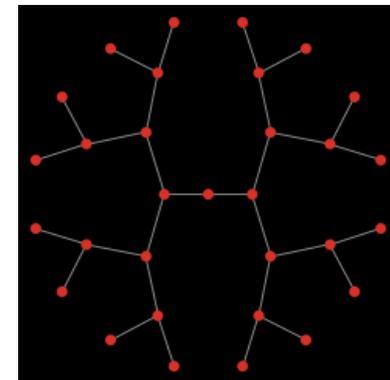
# Выбор инструмента: мультиагентный язык NetLogo

- **NetLogo** (1999) – агент-ориентированный императивный язык программирования и среда разработки.
- Возник на основе языка программирования Logo (1967).
- Среда разработки написана на Scala с компиляцией в код JVM, полностью совместимый с Java и другими кодами.
- По своей сути NetLogo это гибридный интерпретатор/компилятор, который частично компилирует код пользователя в байт-код JVM
- Все процессы моделируются в NetLogo с помощью вспомогательных сущностей – агентов. Агенты – объекты, следующие заранее прописанным инструкциям (с разной степенью детерминизма).

1. “Черепашки”
2. Патчи
3. Связи
4. Наблюдатель



Связи в NetLogo



# Базовая агентная модель иммунного ответа

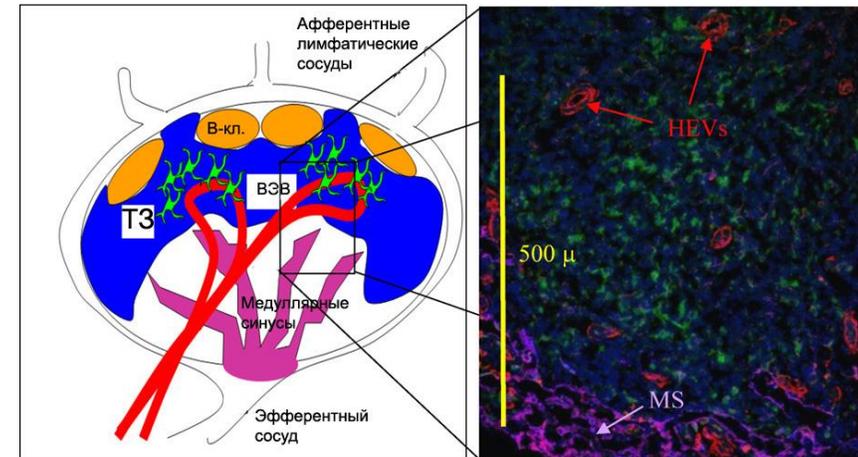
IX Конференция по математическим моделям и численным методам в биоматематике 2017

X Конференция по математическим моделям и численным методам в биоматематике 2018

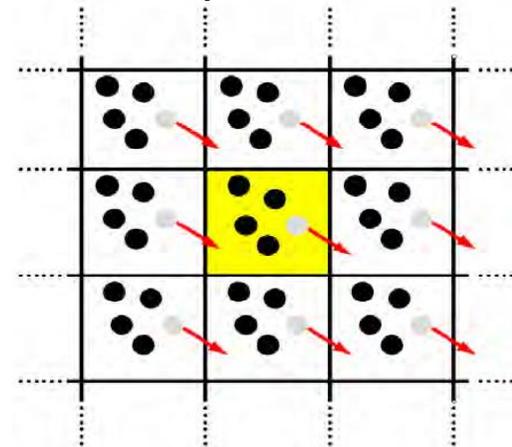
Azarov, I., et al (2019) *Frontiers in immunology*, 10, 1289.

# T зона лимфоузла *in silico*

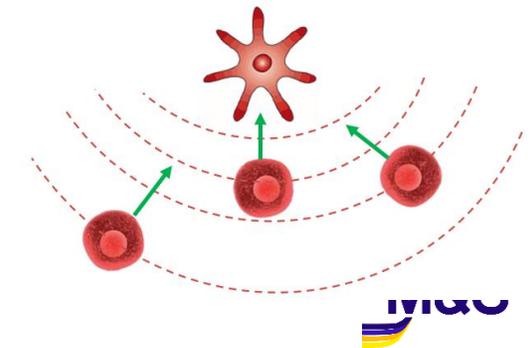
- 2D решётка 100x100 патчей (5 мкм).
- 8 ДК и 2000 T клеток — случайные начальные координаты.
- За  $\Delta t$  (30с): 1 патч в случайном направлении.
- Движение запрещено, если впереди другая T-клетка либо непроницаемая граница, либо ДК.
- **Граничные условия:** периодические, приложены к боковым границам.
- **Медуллярные синусы:** нижняя и верхние границы расчётной области.
- **Новые T клетки** взамен ушедших появляются с боковых границ для поддержания плотности.
- Радиус эффективного “хемокинового облака” (CCL3, CCL4) вокруг каждой ДК — 5 патчей.
- Внутри хемокинового облака движение клеток меняется со случайного на направленное — к центру ДК (1 шаг из 3).
- После некоторого времени проведённого в области градиента T клетки утрачивают свою восприимчивость к хемокину и начинают двигаться случайным образом.



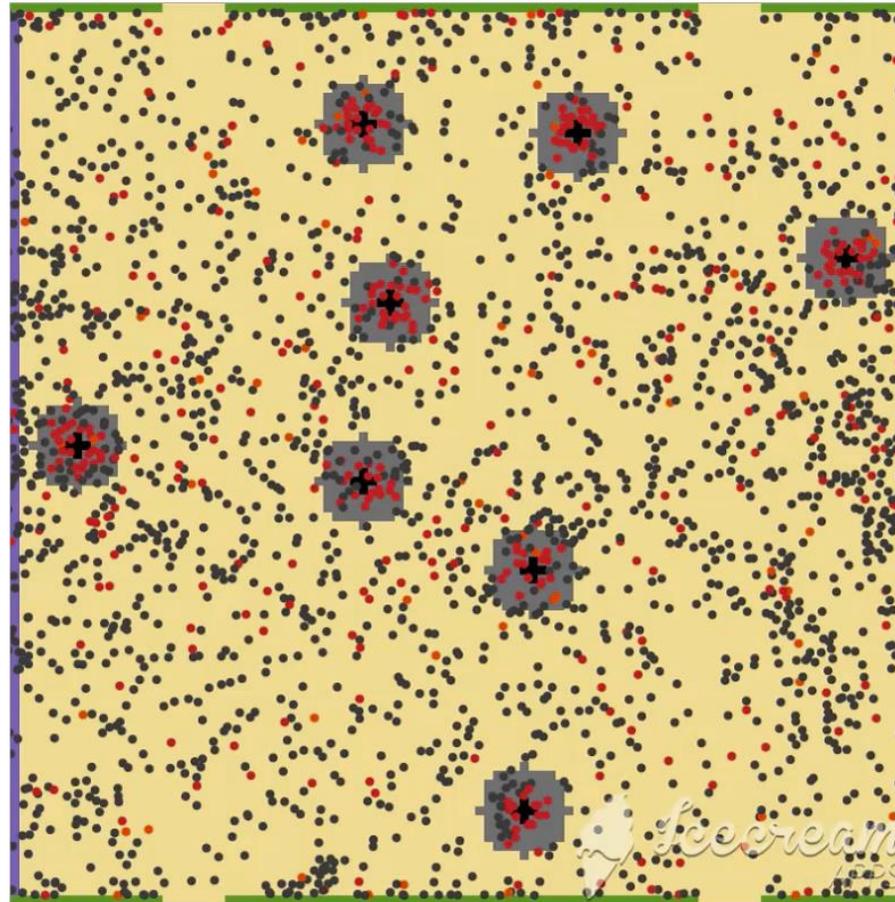
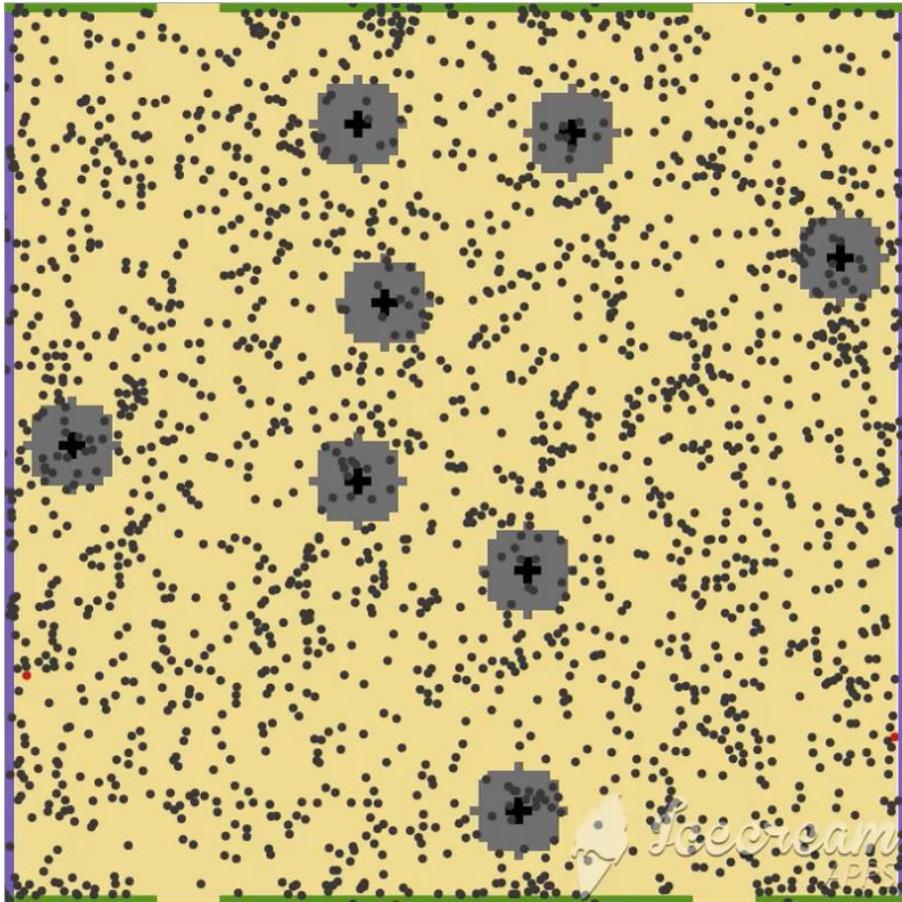
Периодические граничные условия:



Модель движения по градиенту хемокинов



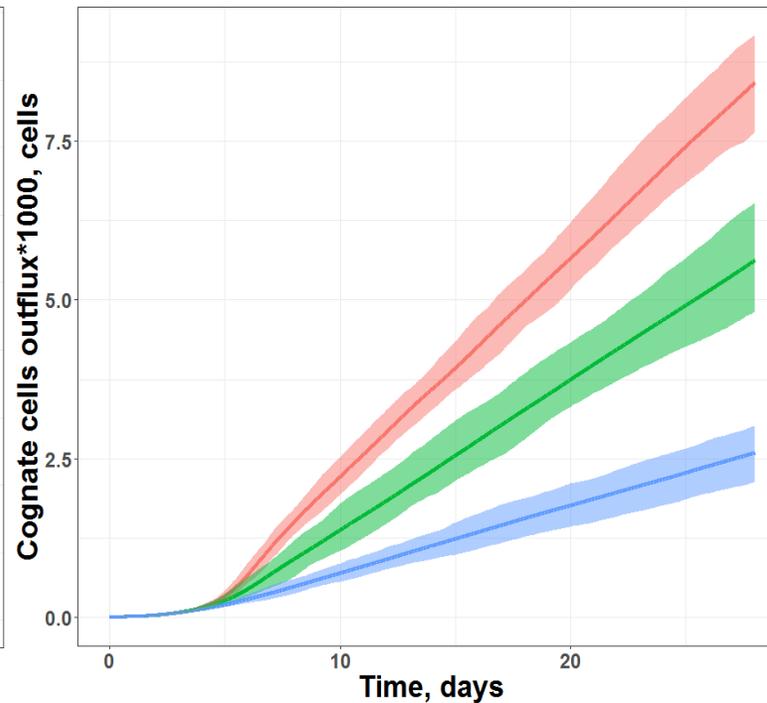
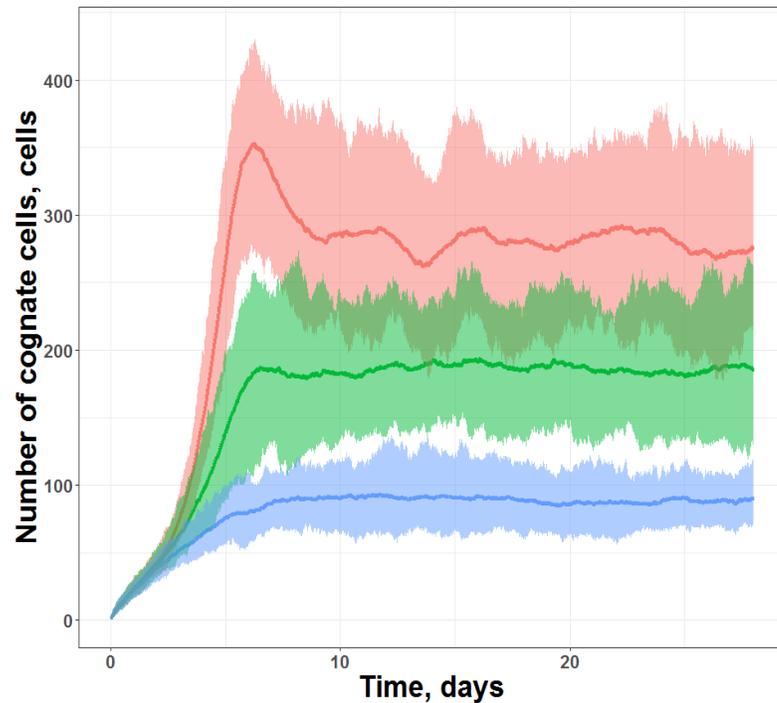
# АВМ симуляции



**В модели  
воспроизводятся:**

1. Реалистичные времена возникновения иммунного ответа: ( $\sim 7$  дней)
2. Реалистичные отношения количества родственных клонов к полному числу ( $\sim 1/3$ ) в стационарном режиме

# Экспансия родственных Т клеток зависит от хемотаксиса



Сила хемотаксиса:

**1/3**

**1/4**

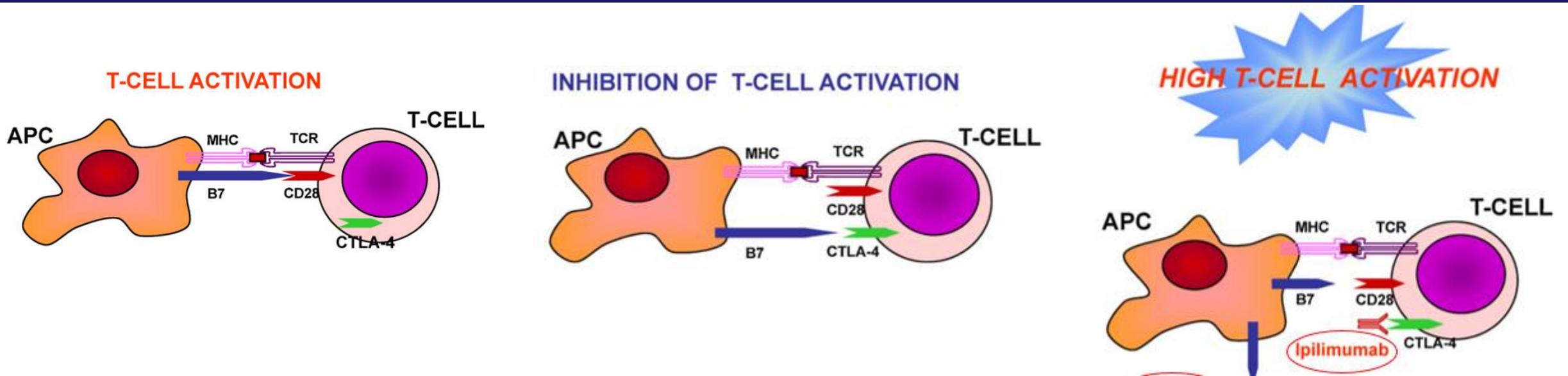
**1/8**

- При “силе градиента”  $\rightarrow 0$  невозможно выйти на физиологически обоснованные значения плотности родственных лимфоцитов.
- Избирательный хемотаксис активированных родственных Т клеток в направлении ДК является критически важным для воспроизведения экспансии родственных клонов в модели и развития иммунного Т клеточного ответа.

# Моделирование терапии с помощью anti CTLA-4 в рамках агент-ориентированного подхода

Неопубликованные результаты!

# Эффект anti CTLA-4 на языке агентного моделирования



- CTLA-4 подавляет иммунный ответ путём косвенного уменьшения передачи сигналов через костимуляторный рецептор CD28.
- Ингибирование CTLA-4 приводит к усилению иммунного ответа за счёт привлечения костимуляционного пути.
- Гипотеза: в упрощённом виде эффект anti CTLA-4 возможно описать с помощью **расширения репертуара Т-клеточных рецепторов**, которые будут восприниматься в качестве родственных к конкретному антигену, презентуемому на ДК.

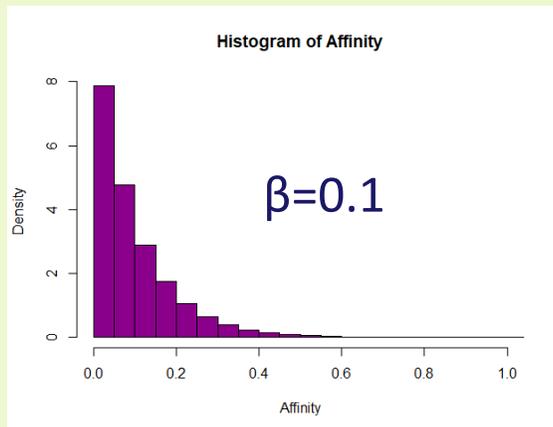
# Какие параметры могут описывать эффект anti CTLA-4?

Непрерывная аффинность Т клеток от 0 до 1 по отношению к антигену, презентируемому на ДК:

Плотность вероятности:

$$f_X(x) = \begin{cases} \frac{1}{\beta} \cdot e^{-\frac{x}{\beta}}, & x \geq 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases}$$

$\beta$  – scale factor, среднее



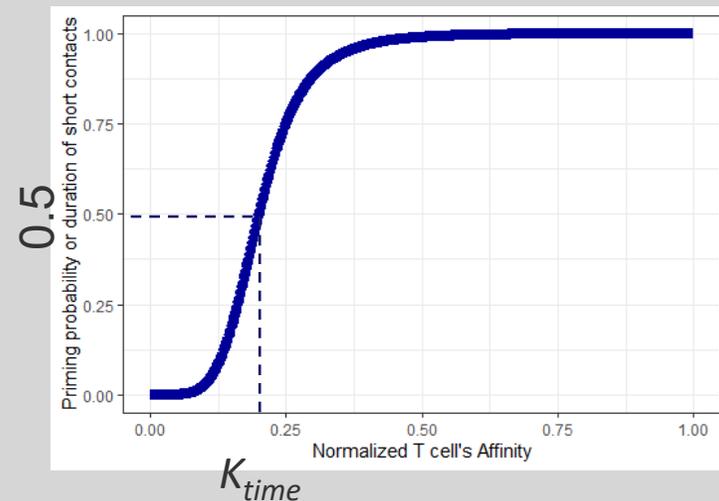
Нормализованное время связывания и вероятность прайминга

$$t_n = \frac{Aff^n}{Aff^n + K^n},$$

$$K_{time} = 0.2,$$

$$n = 5.$$

$K_{prime}$  – аффинность, при которой Prime\_prob = 0.5.



Накопление сигнала активации:

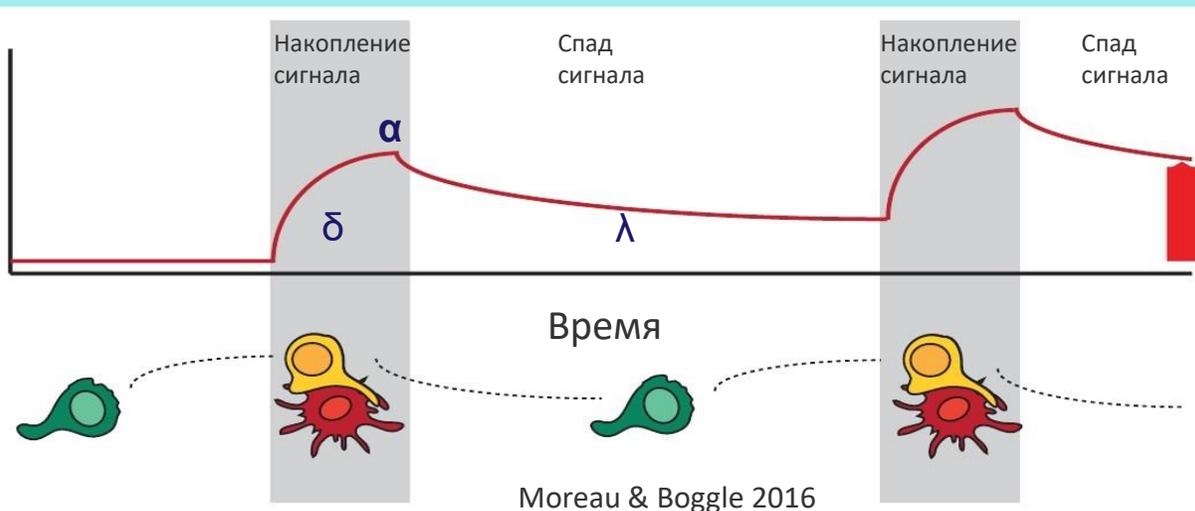
$$S(t) = S_0 + \frac{\alpha}{1 + e^{-\delta t}},$$

Убывание сигнала активации по экспоненциальному закону:

$$S(t) = S_0 \cdot e^{-\lambda t}$$

$T_{1/2} = 8$  часов.

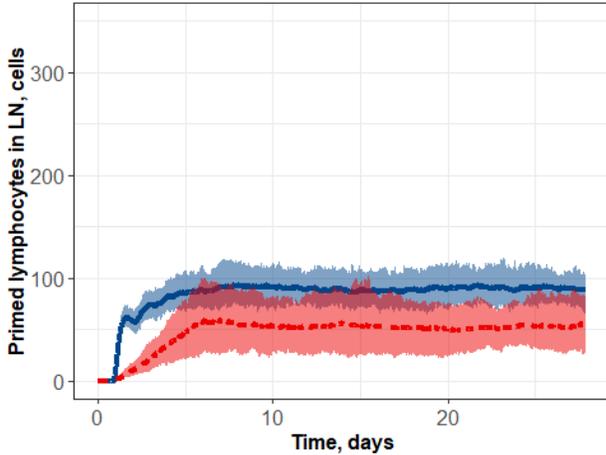
Уровень активации



# ABM иммунного ответа способна описывать эффект anti-CTLA-4

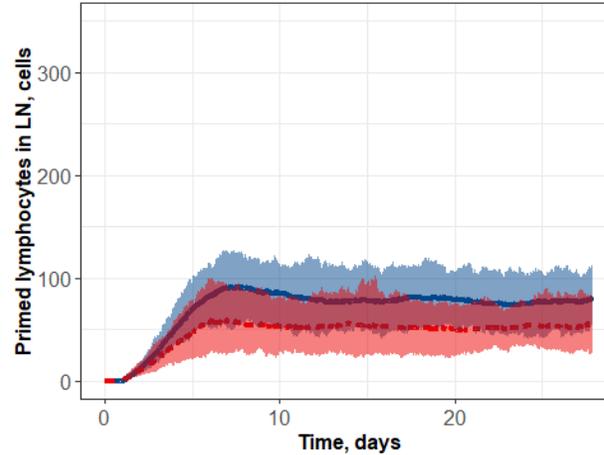
$K_{\text{prime}}/2$

Anti CTLA-4 effect modelling



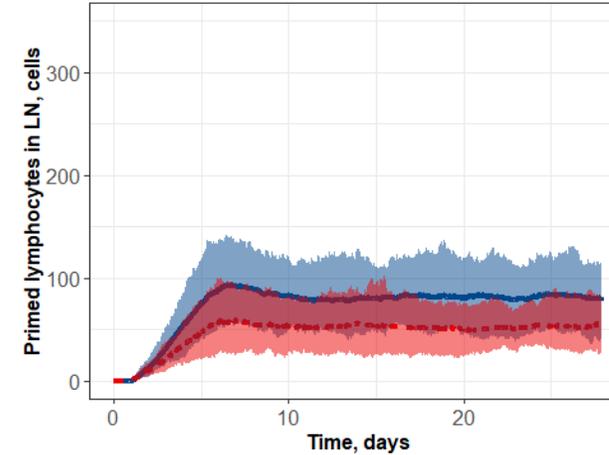
$K_{\text{time}}/2$

Anti CTLA-4 effect modelling



$\alpha \times 3$

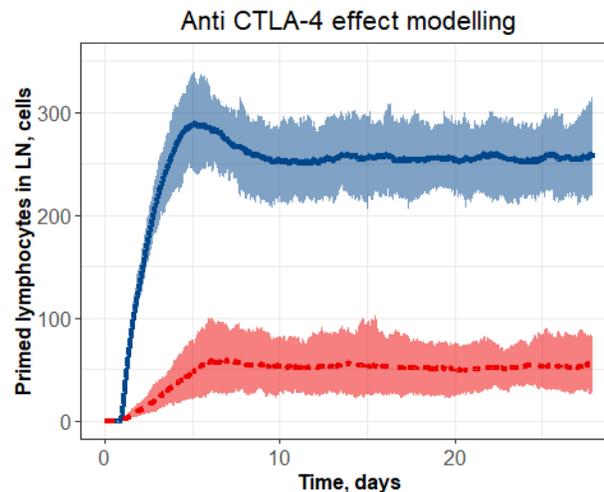
Anti CTLA-4 effect modelling



Эффект изменения одного параметра

Кумулятивный эффект трёх параметров

Корректное описание влияния anti CTLA-4 на интенсивность иммунного ответа происходит при учёте всех возможных точек приложения: на вероятность прайминга, на длительность коротких контактов и на амплитуду сигнала активации.



# Заключение

- ✓ Был разработан комплекс программ для математического моделирования развития и протекания иммунного ответа.
- ✓ В рамках данной работы на базе ранее опубликованной агент-ориентированной модели формирования иммунного ответа была создана оригинальная модель действия ингибитора контрольной точки anti CTLA-4.
- ✓ Мульти-агентная модель эффекта anti CTLA-4 выявила возможные пути действия ингибитора.
- ✓ Успешно провалидированная на независимых данных иммуно-онкологическая QSP модель была дополнена блоком микроскопических расчётов с помощью агент-ориентированного подхода для создания гибридной модели иммунотерапии злокачественных новообразований.
- ✓ Агентный подход обогатил QSP-фреймворк пониманием пространственного поведения Т клеток, и позволил воспроизвести динамику иммунного ответа в условиях далёких от стационарного режима.



Modeling & Simulation  
Decisions

# THANK YOU FOR ATTENTION

По вопросам доклада не стесняйтесь обратиться по адресу:

[Ivan.Azarov@msdecisions.ru](mailto:Ivan.Azarov@msdecisions.ru), тел. +7(495)797-55-35

