



Modeling & Simulation
Decisions

Разработка подходов к описанию сложных физиологических систем методом системно-фармакологического моделирования для поддержания разработки лекарственных препаратов

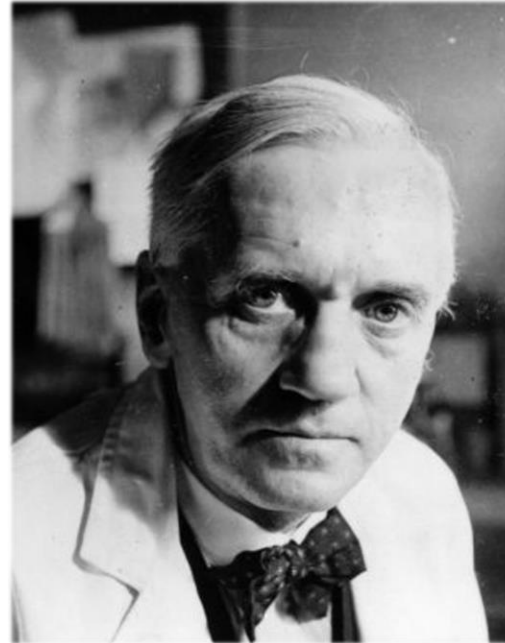
Виктор Соколов, Леонид Столбов, Татьяна Яковлева, Кирилл Песков

02 ноября 2020

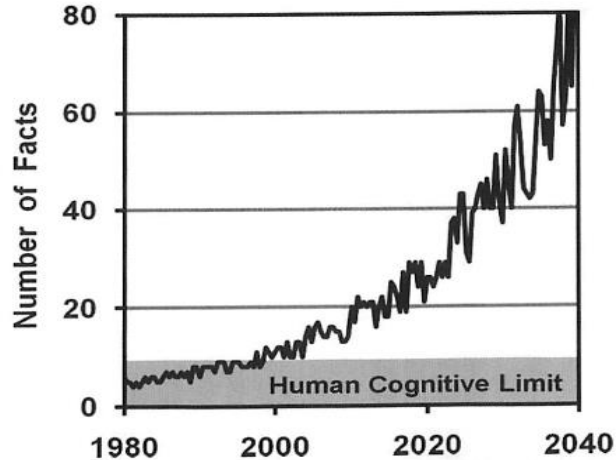
БИОМАТ 2020

Фармакология – это...

...наука о свойствах лекарственных веществ и их влиянии на организм.

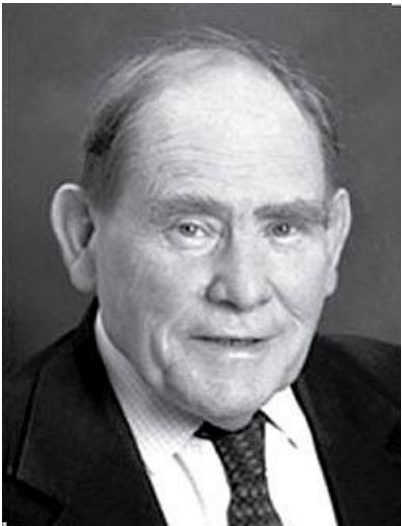


Тернистый путь к пониманию



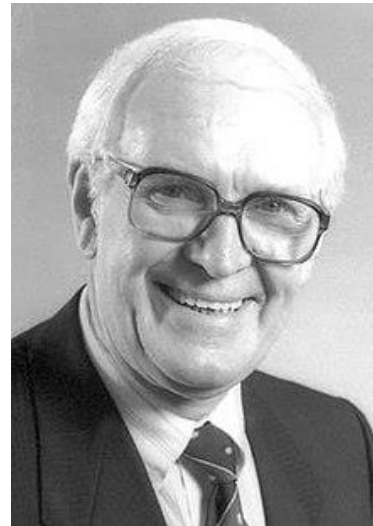
Adapted from Miller GA, *Psychological Review* 1956;63(2):81-97

Данные $\neq$ Знания



Сидней Бреннер:

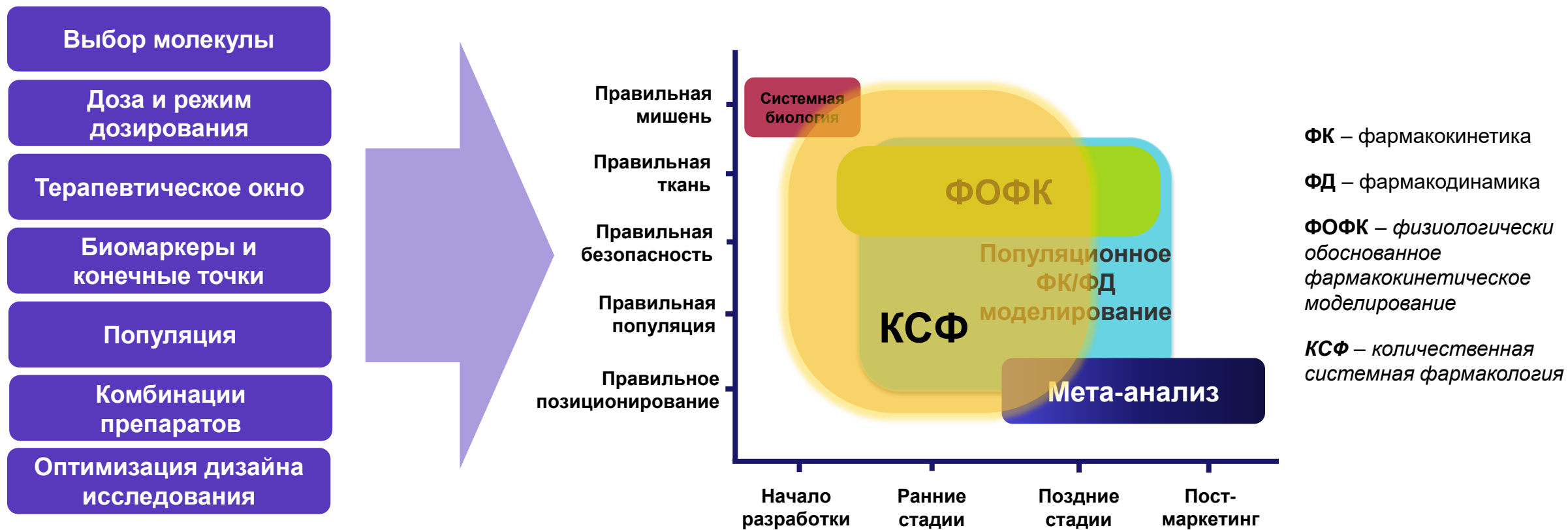
«Для понимания биологических данных необходима теоретическая база, ведь только теория позволяет нам преобразовывать данные в знания»



Джеймс Блэк:

«В наших учебниках есть вводные главы о теоретических аспектах фармакологии, однако, когда дело доходит до системного применения лекарственных средств и изучения их влияния на физиологические системы и патологические состояния, количественные теоретические аспекты обычно игнорируются...»

Математическое моделирование в разработке лекарственных средств



Что такое КСФ-модель?

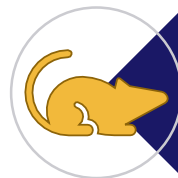
Математическая система, которая объединяет **фармакологию, молекулярную и клеточную биологию** с целью предсказания динамических (пато)физиологических эффектов



Зачем нужно КСФ-моделирование?



Поиск мишеней



**Трансляция
эффективности препарата**



**Эффективность в новых
популяциях**



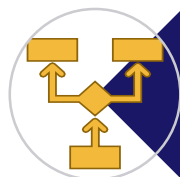
**Оптимизация дозы и
режима дозирования**



Выбор модальностей



**Сравнение с
конкурентами**



**Обоснование выбора
комбинаций**

Постановка проблемы

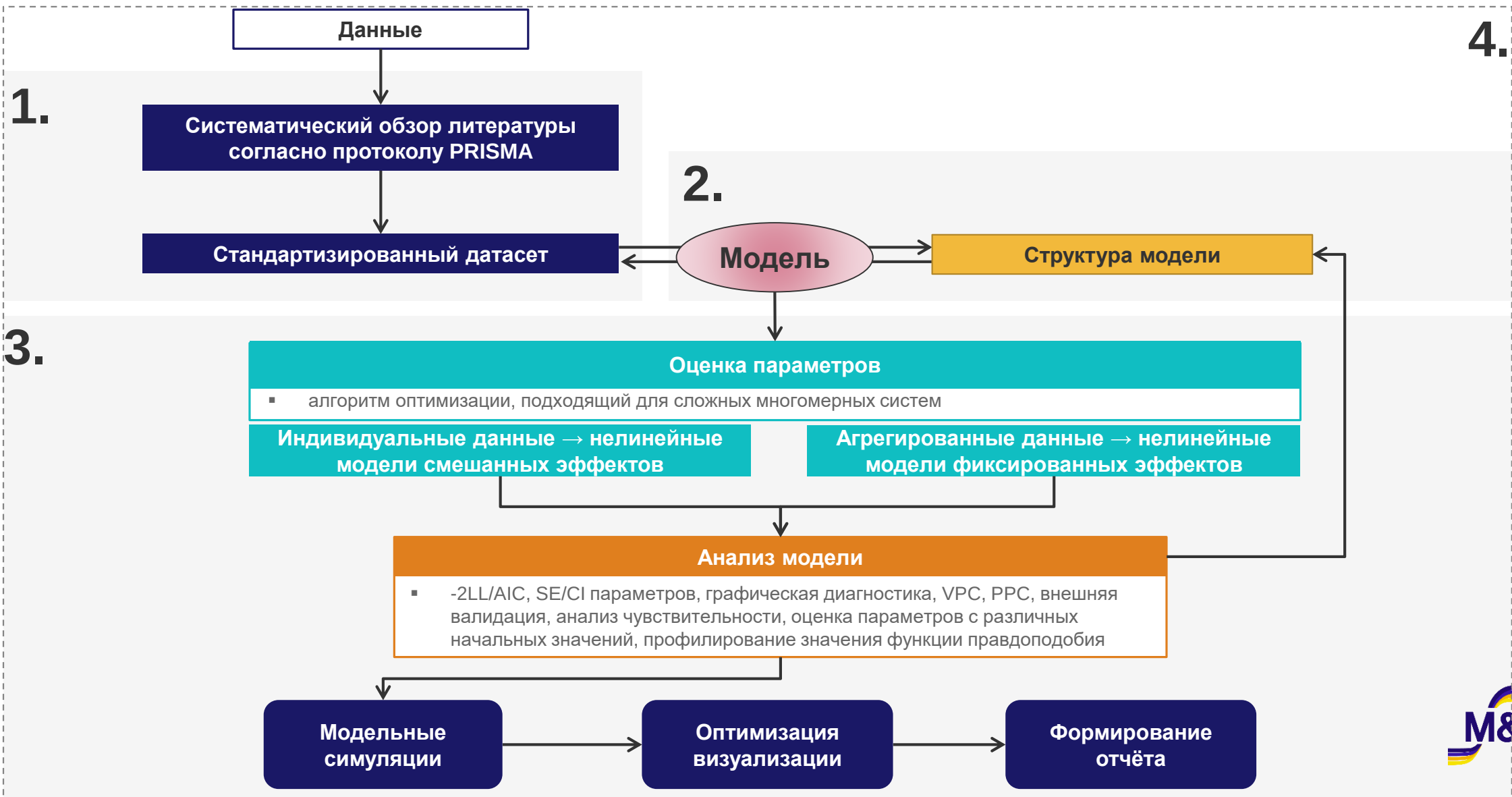
- На сегодняшний день единого устоявшегося определения КСФ не существует
- Количество подходов и инструментов для разработки КСФ-моделей, методы оценки их качества и, как следствие, степень влияния на разработку лекарств в равной мере вариативно

Как повысить воспроизводимость, качество и применимость КСФ-моделей в различных индикациях?



- Реализация проблемно-ориентированного программного комплекса для разработки КСФ-моделей
- Оценка наиболее часто использующихся сред для создания КСФ-моделей
- Реализация алгоритма в среде R/Monolix

Алгоритм разработки КСФ-моделей



1. Поиск и обработка данных



2. Фундаментальные принципы построения КСФ-моделей

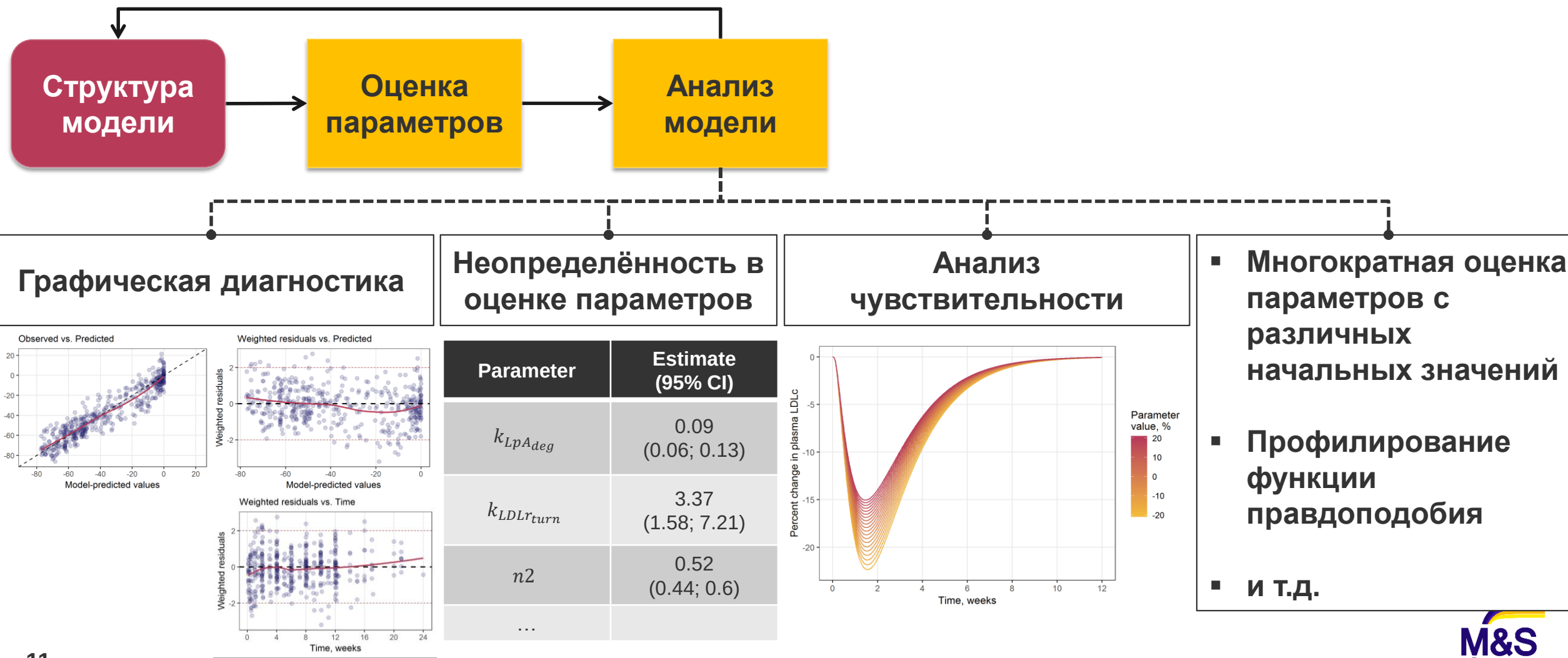
1. Модель должна соответствовать своему назначению, а структура модели должна быть выбрана на основе принципа бережливости
2. КСФ-модель – это срез знаний, основанный на анализе экспериментальных данных
3. Параметры должны иметь физиологический смысл; значения параметров должны находиться в допустимом с точки зрения биологии диапазоне
4. Параметры должны быть идентифицируемыми; неопределенность в оценке параметров должна быть учтена и измерена
5. Свободные параметры следует фиксировать только при наличии сильного прайера из физиологии, биологии и / или сигнальных путей



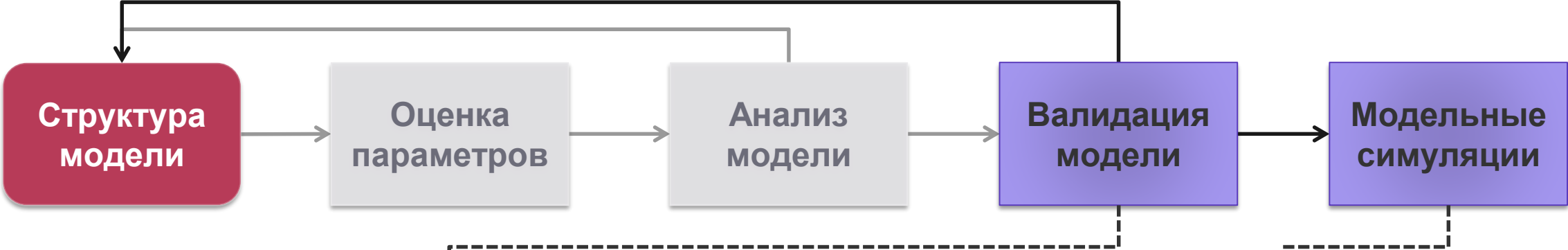
В сущности, все модели неправильные,
но некоторые – полезные

Джордж Бокс

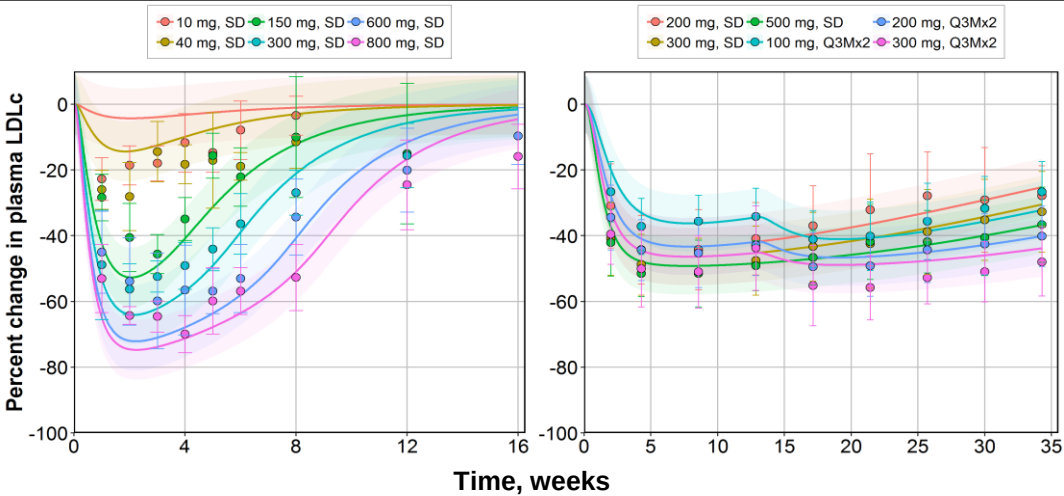
3. Методы анализа модели



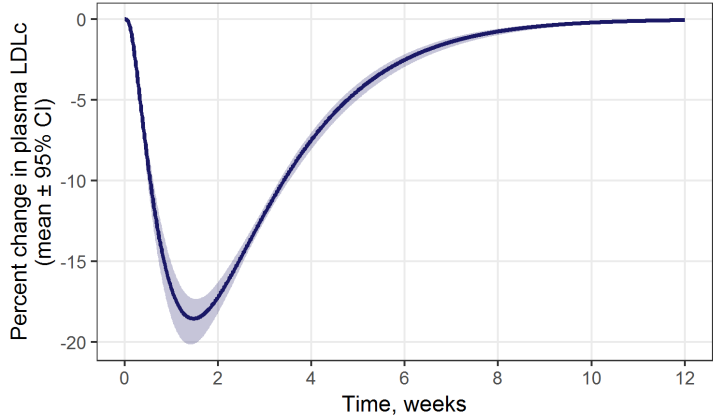
3. Модельные симуляции



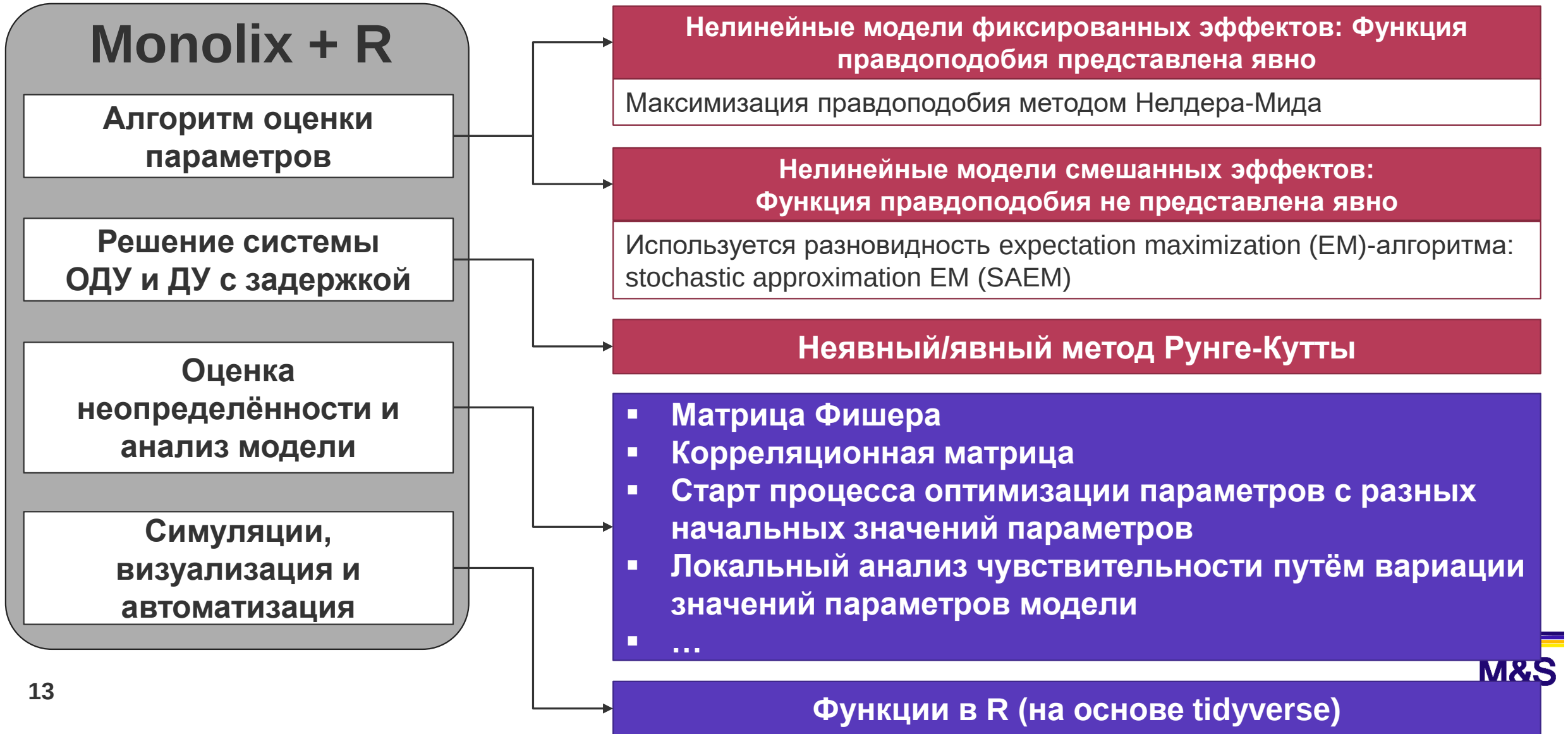
Валидация на независимом наборе данных



Симуляции с учётом неопределённости/вариабельности



4. Среда для разработки КСФ-моделей



Модель почечной реабсорбции глюкозы

Биологическая основа модели

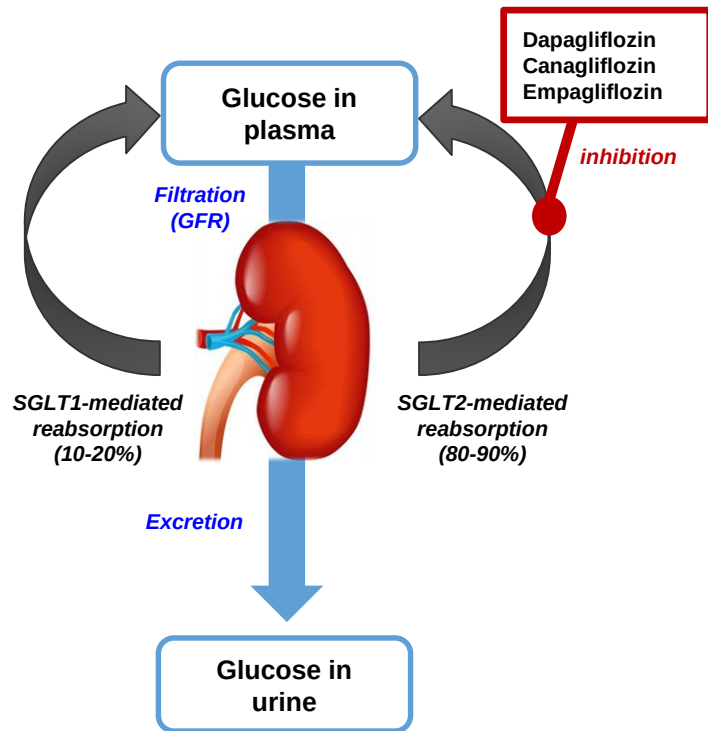
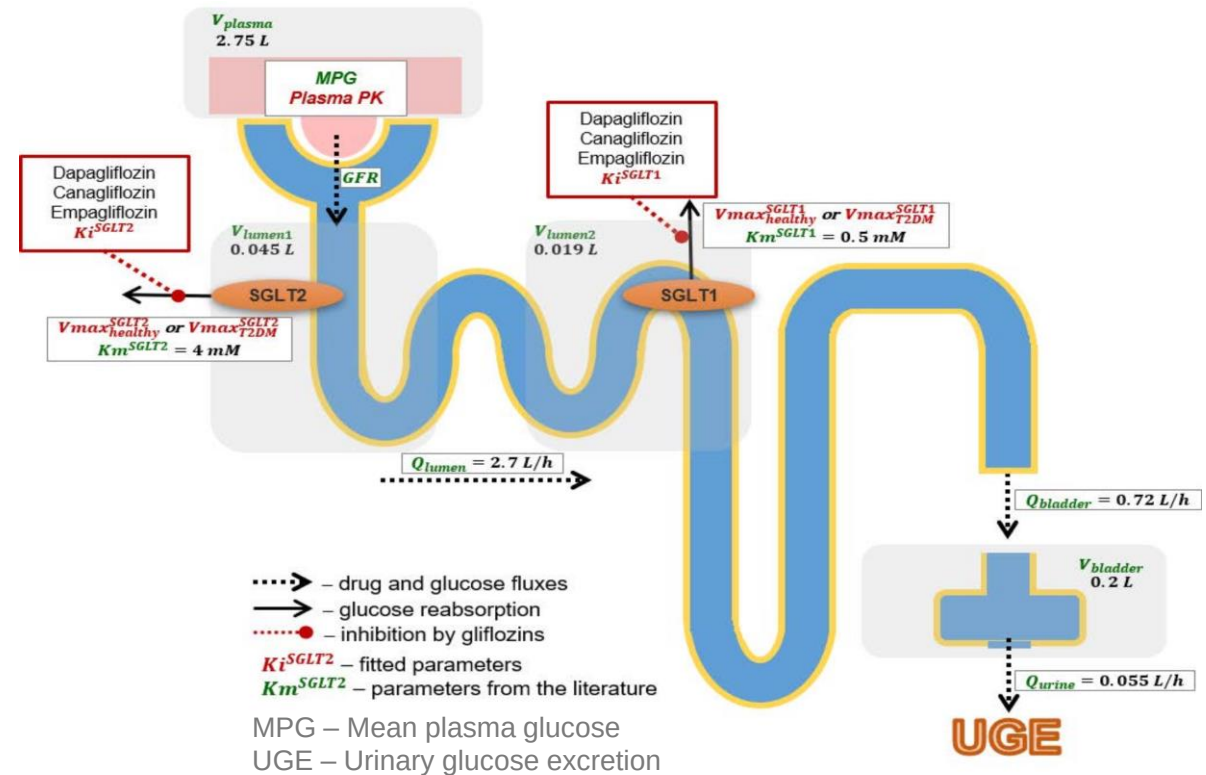
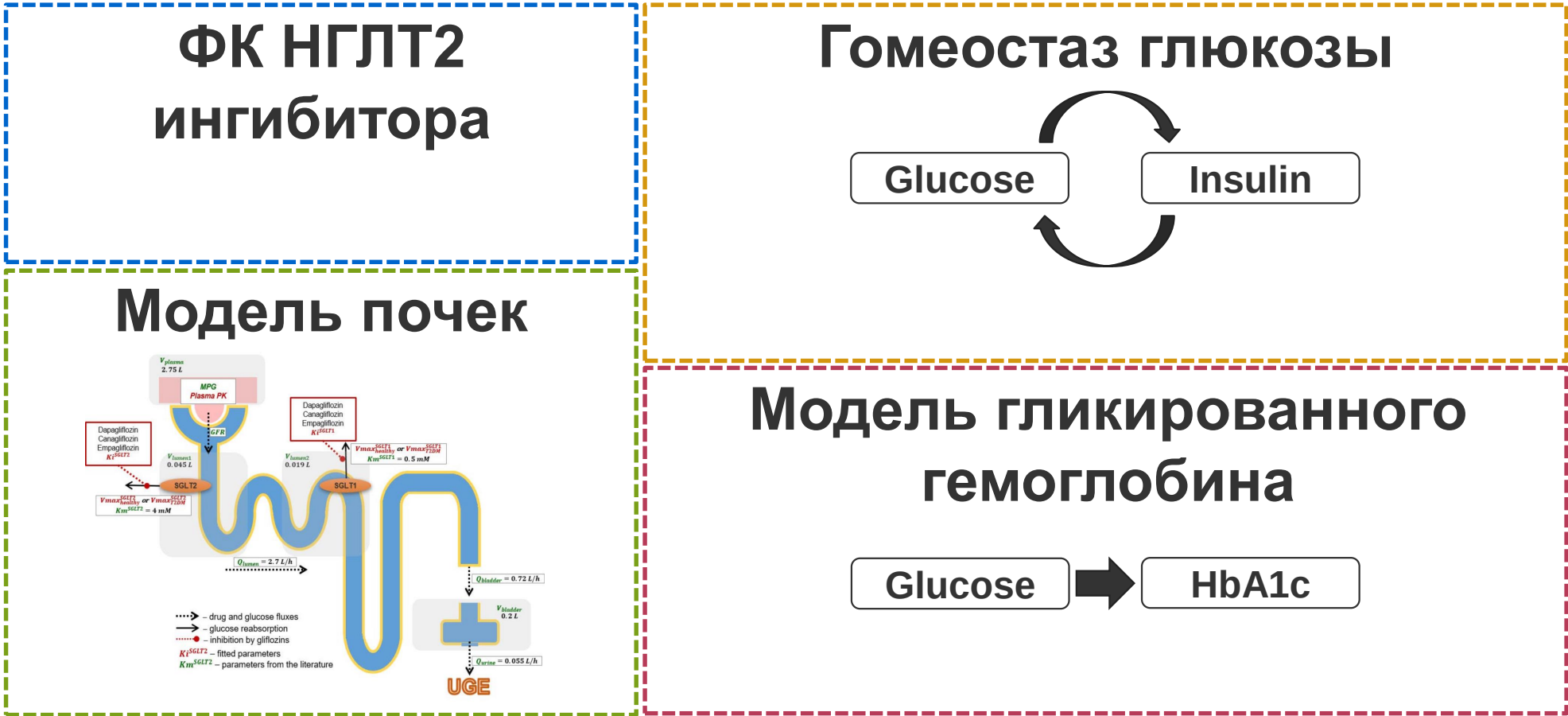


Схема модели



Модель использовалась для дифференциации препаратов-ингибиторов НГЛТ2 и объяснения разницы в эффекте данных препаратов у здоровых людей и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Эволюция модели почечной реабсорбции: полная модель глюкозного гомеостаза



Модель представляет из себя платформу для описания пациентов с различными типами сахарного диабета и применяется для предсказания краткосрочных и долгосрочных маркеров гликемического контроля в крови и моче



Выводы

- В рамках данной работы был разработан и реализован в среде R/Monolix универсальный алгоритм разработки КСФ-моделей, включающий:
 - Систематический обзор литературы согласно протоколу PRISMA
 - Фундаментальные принципы построения КСФ-моделей
 - Широкий спектр инструментов и методик для оценки параметров, анализа моделей и симуляций
 - Набор связующих функций для выполнения алгоритма
- Данный алгоритм был применён в разработке нескольких КСФ-моделей, включая модель почечной реабсорбции глюкозы и полной модели глюкозного гомеостаза

Благодарности



- Kirill Zhudenzkov
- Oleg Stepanov
- Veronika Voronova
- Alina Sofronova
- Anna Kravtsova
- Sergei Vavilov
- ...and the whole M&S Decisions team!



- David Boulton
- Joanna Parkinson
- Weifeng Tang
- Chris Penland
- Gabriel Helmlinger





Modeling & Simulation
Decisions

Спасибо за внимание!