Modeling & Simulation Decisions

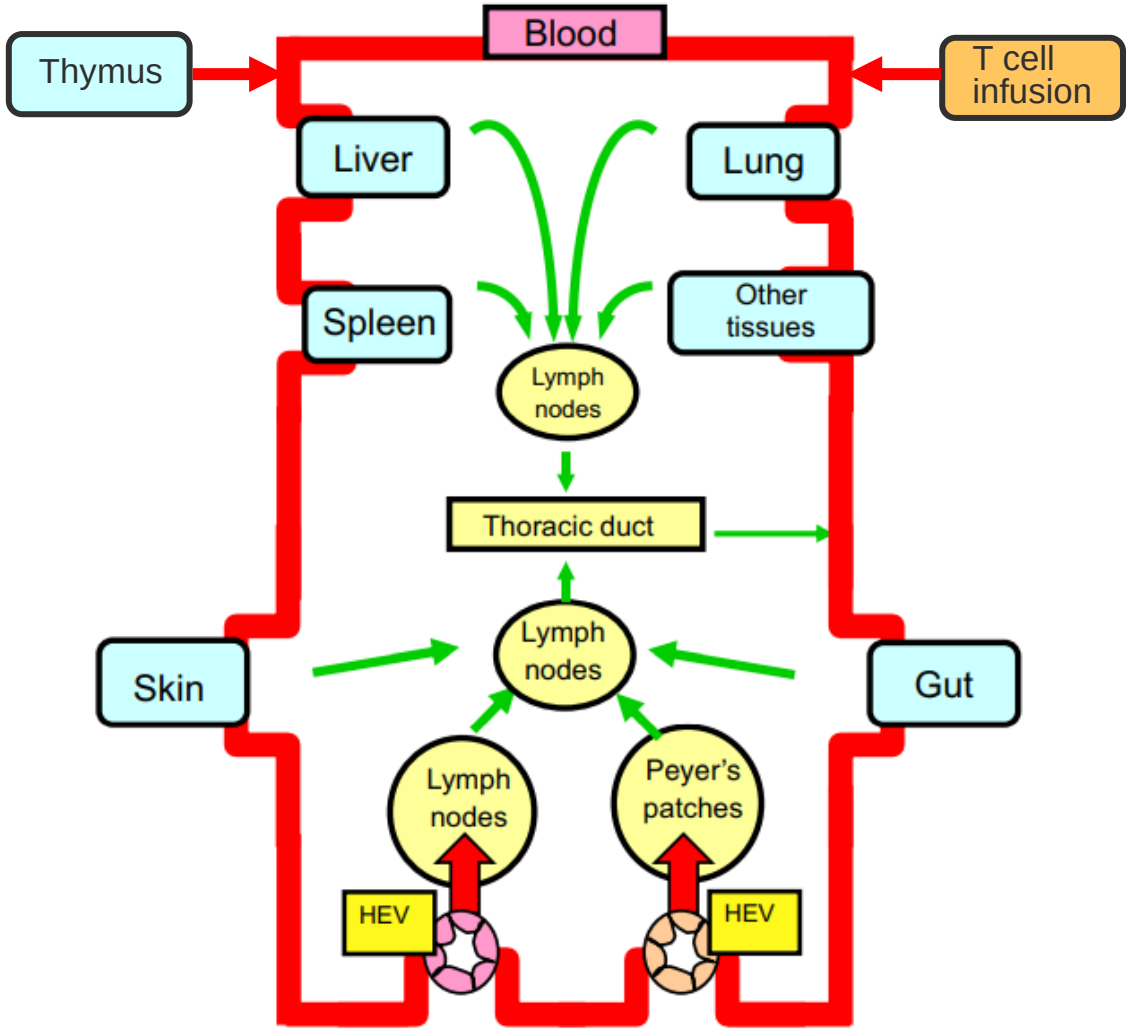
Математическая модель рециркуляции Т лимфоцитов

А.А.Никитич[1], К.В.Песков[1,2], Г.А. Бочаров[1,3]

[1] Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва, Россия
[2] ООО «Эм энд Эс Десижанс», Москва, Россия
[3] Институт вычислительной математики имени Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия

1 ноября 2022

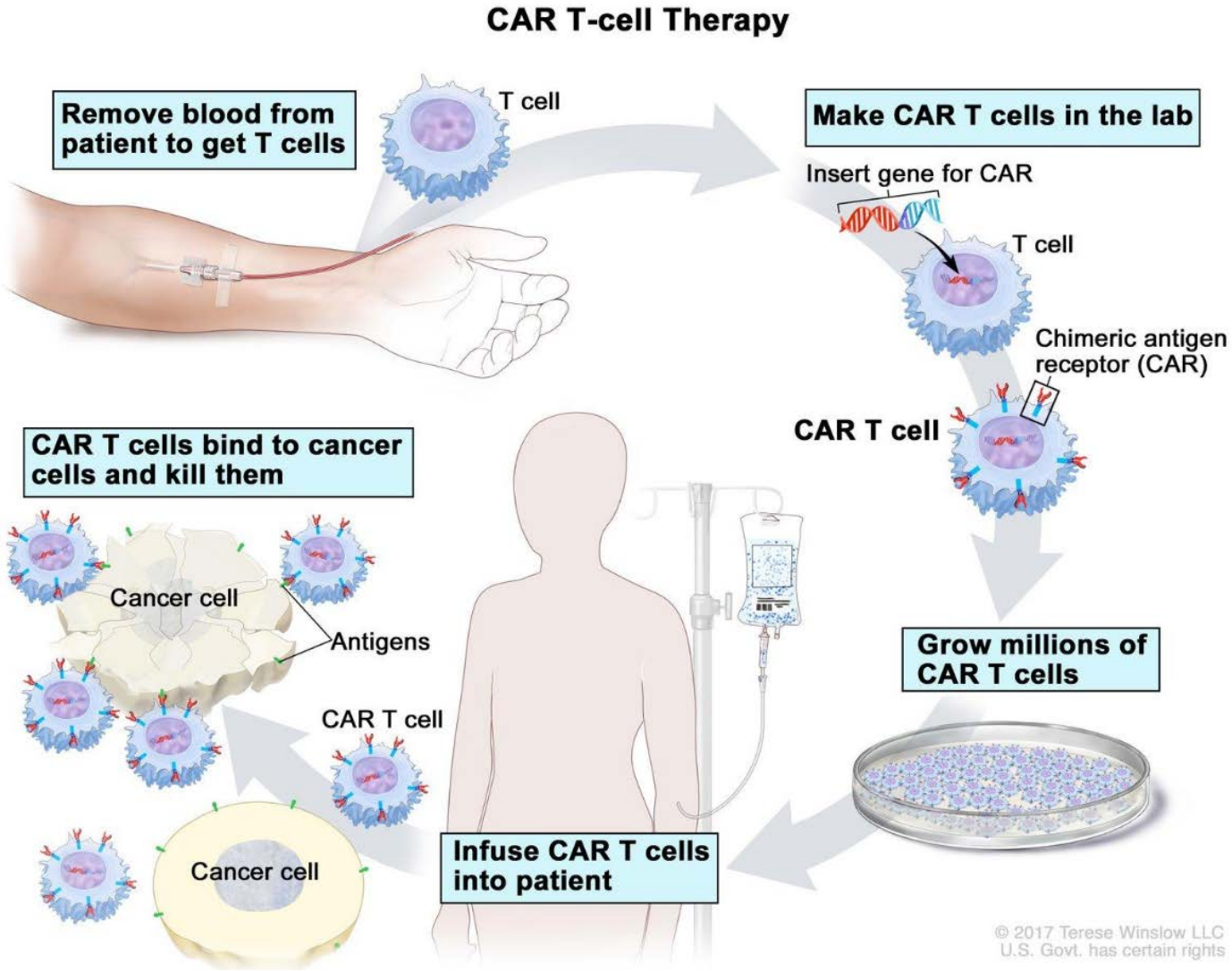
Биологическое обоснование



Лимфоциты, в особенности наивные Т и В клетки постоянно циркулируют между кровью и лимфатической системой.
Эти клетки входят в лимфоидные и нелимфоидные ткани через кровеносные и покидают их через лимфатические сосуды.
Лимфоциты поступают в лимфатические узлы и Пейеровы бляшки трансмигрируя через венулы высокого эндотелия (HEVs).

[Reference Module in Biomedical Sciences
Encyclopedia of Immunobiology Volume 3, 2016,
Pages 486-492]

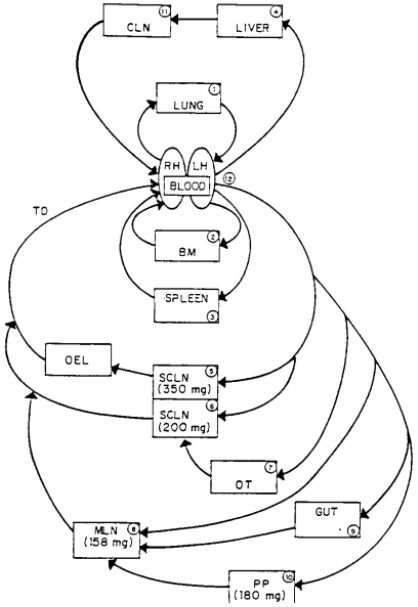
Адаптивная Т клеточная терапия



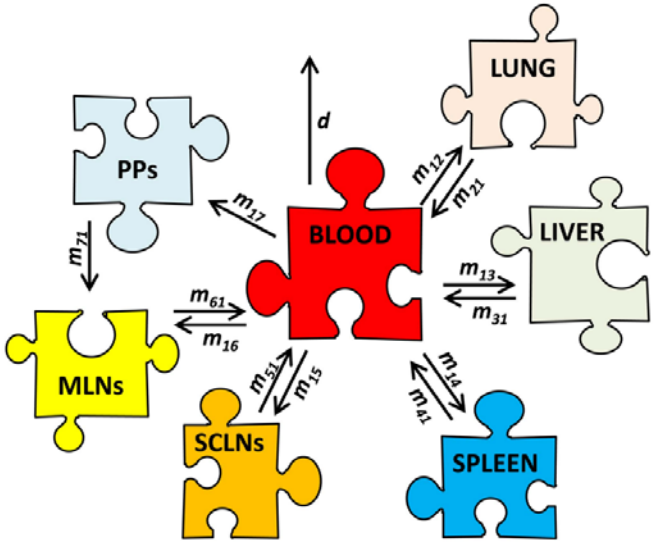
Адаптивная Т клеточная терапия – тип иммунотерапии, при котором Т лимфоциты (модифицированные или активированные) вводятся в кровь больному для борьбы с такими заболеваниями как рак или аутоиммунные заболевания.

T-cell Transfer Therapy - Immunotherapy - NCI (cancer.gov)

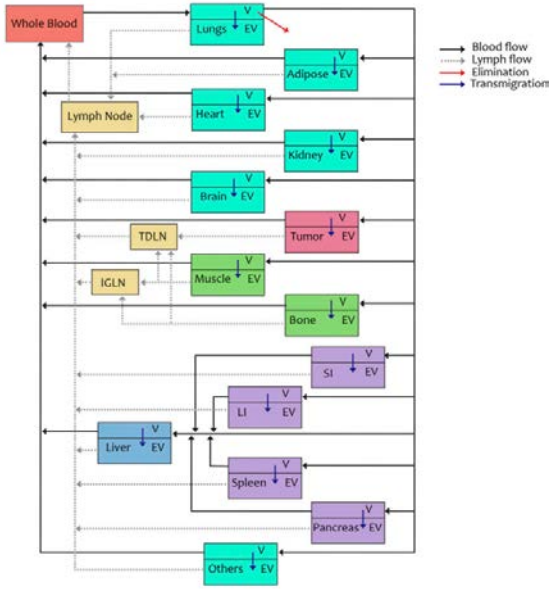
Цель работы



IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, VOL 36, NO 3. MARCH 1989



PLoS Comput Biol. 2014 May 15;10(5):e1003586



J Pharmacol Exp Ther 368:503–513, March 2019

Цель работы: разработать математическую модель, описывающую поведение эндогенных Т клеток в гомеостазе и экзогенных Т клеток после внутривенного введения в организме мышей

Стадии рабочего процесса

Систематический обзор литературы

- Обзор физиологических процессов
- Поиск данных

Разведочный анализ данных

- Анализ данных по экзогенным и эндогенным Т клеткам

Определение структуры модели

- Составление кинетической схемы модели с учетом некоторых особенностей

Калибровка параметров модели

- Оценка параметров гомеостатической пролиферации Т клеток в селезенке
- Оценка параметров миграции эндогенных Т клеток
- Оценка параметров миграции экзогенных Т клеток

Анализ модели

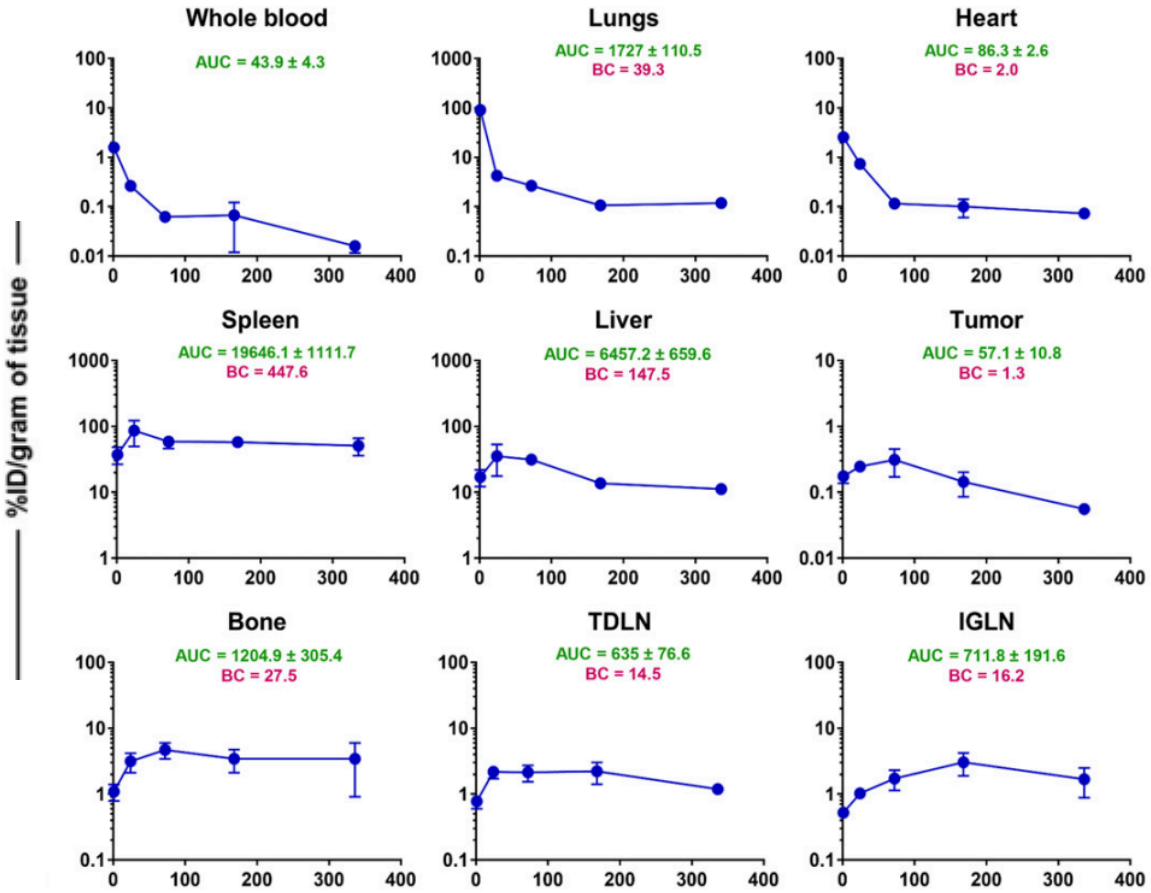
- Качество верификации параметров, Анализ чувствительности
- Валидация

Исследования с помощью модели

- Исследования кинетики Т клеток

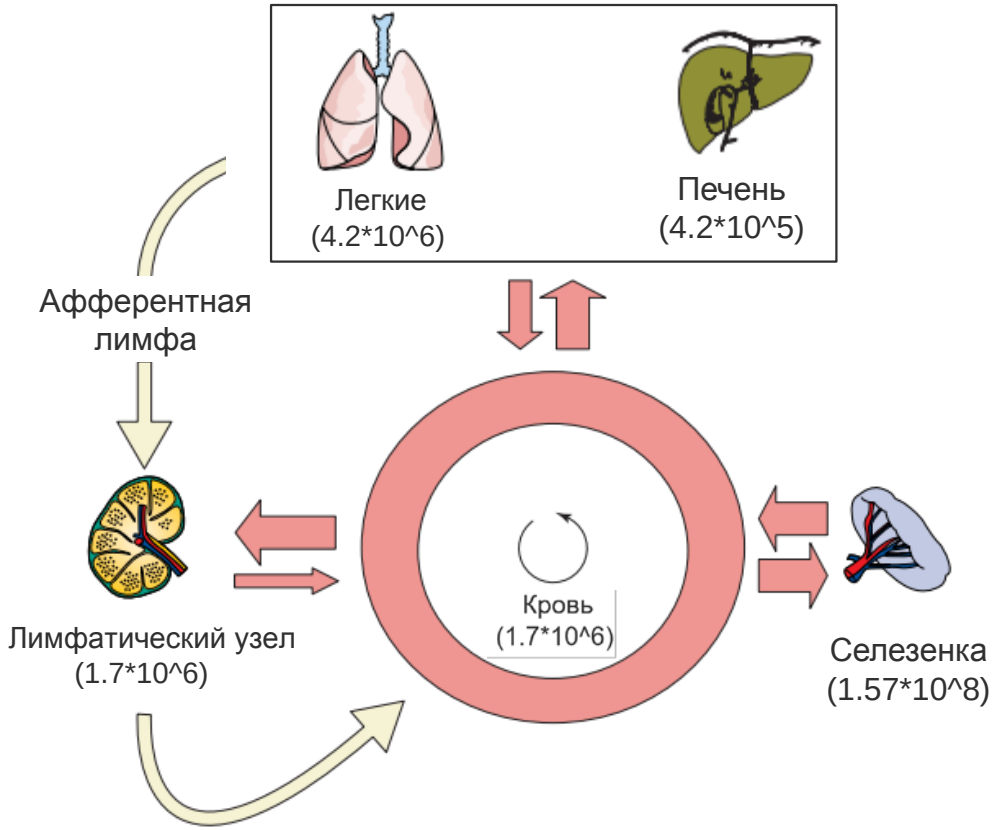
Разведочный анализ данных

Экзогенные Т клетки



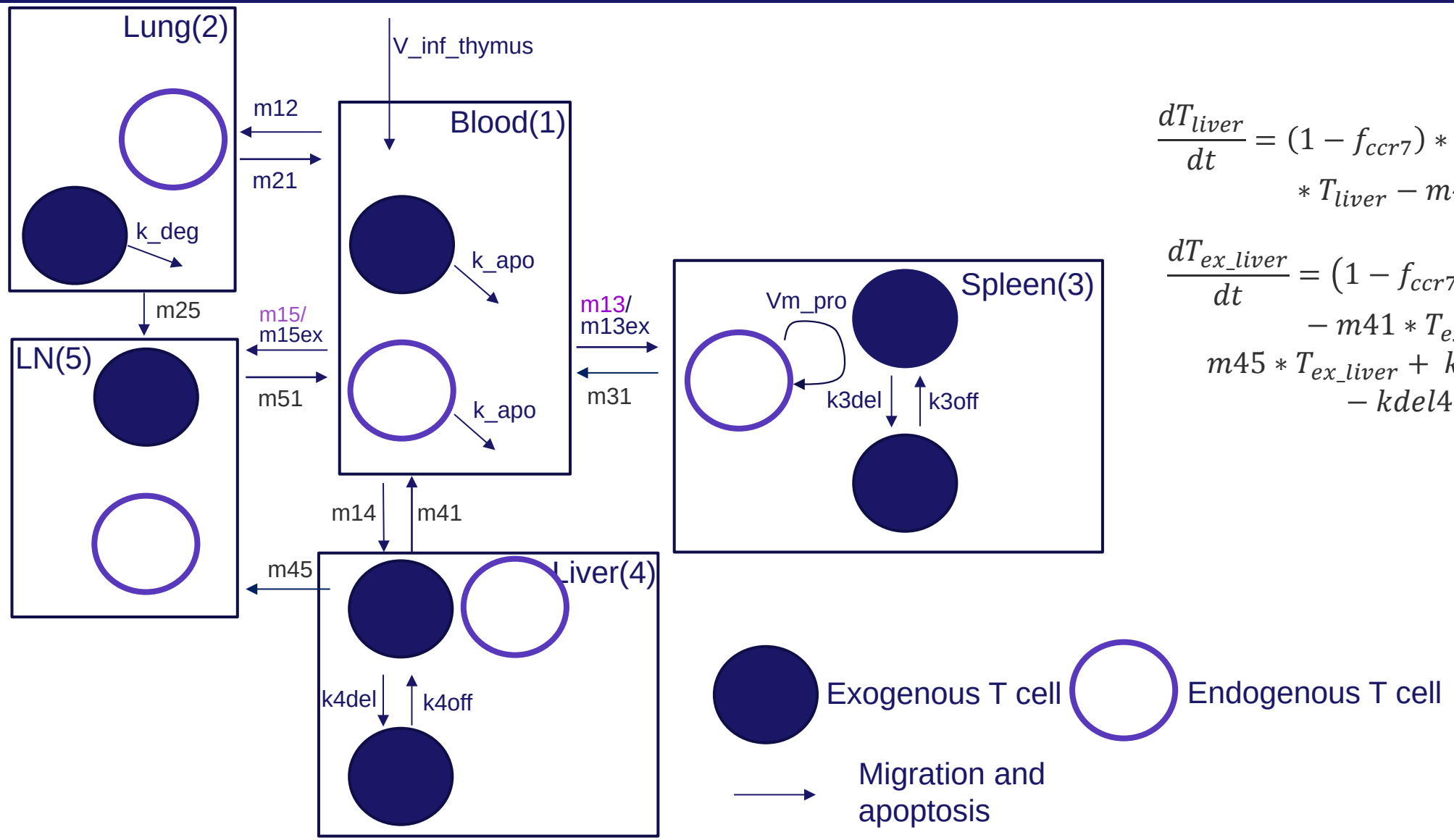
[J Pharmacol Exp Ther 368:503–513, March 2019]

Эндогенные Т клетки



Концентрация клеток указана в размерности клетки/мл

Схема модели миграции Т клеток

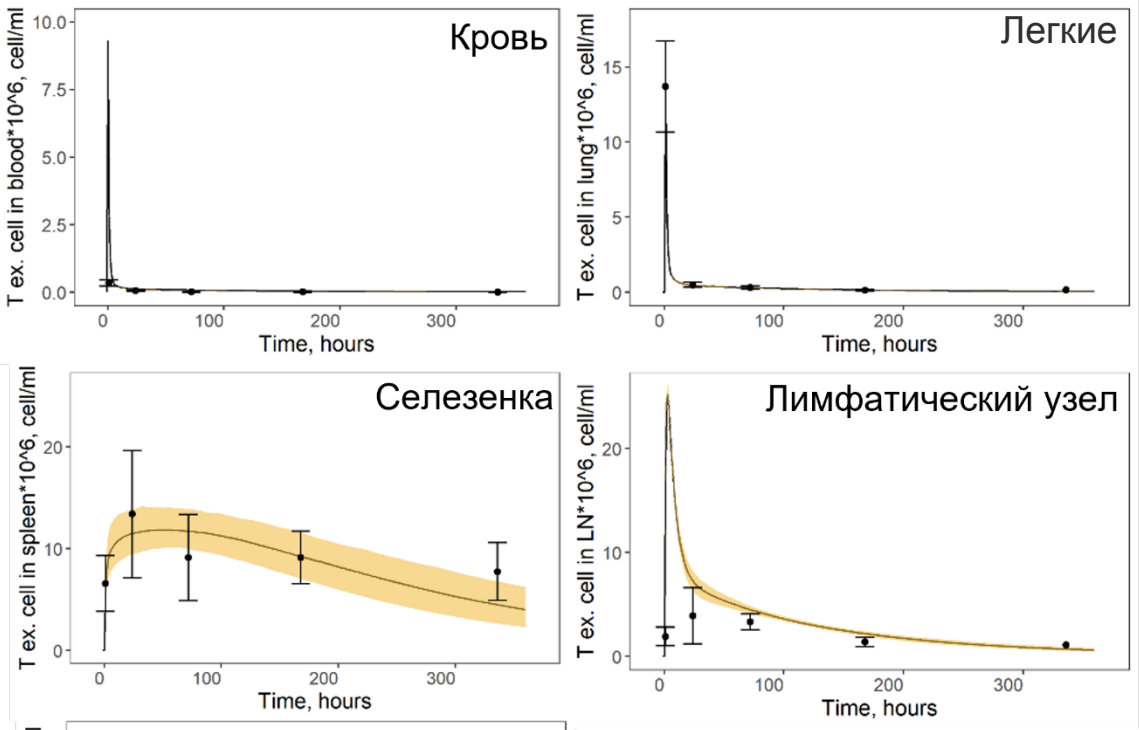


$$\frac{dT_{liver}}{dt} = (1 - f_{ccr7}) * m14 * T_{blood} - m41 * T_{liver} - m45 * T_{liver}$$

$$\frac{dT_{ex\_liver}}{dt} = (1 - f_{ccr7\_ex}) * m14 * T_{ex\_blood} - m41 * T_{ex\_liver} - m45 * T_{ex\_liver} + koff4 * T_{\text{ex\_del\_liver}} - kdel4 ** T_{ex\_liver}$$

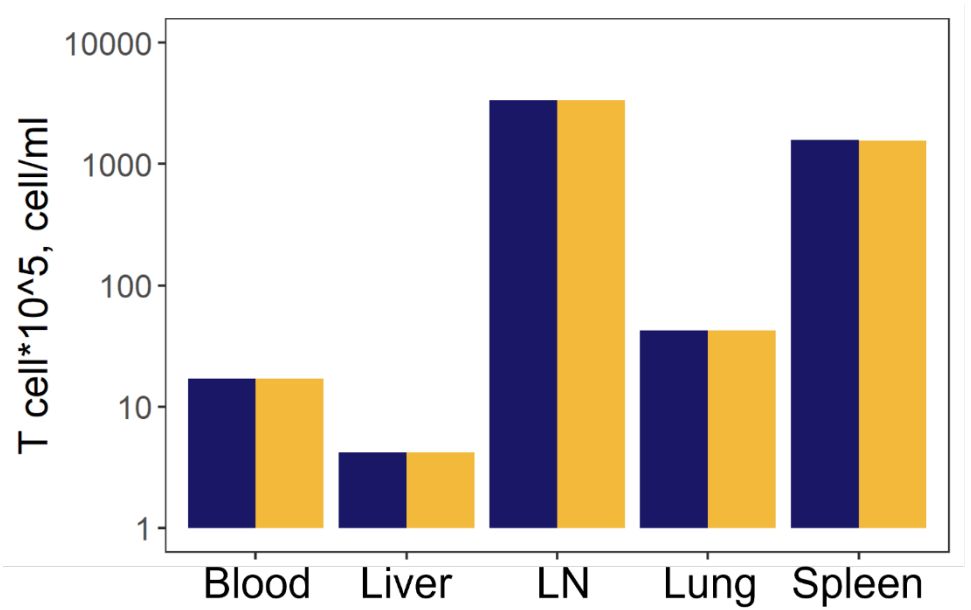
Верификация модели

Экзогенные Т клетки



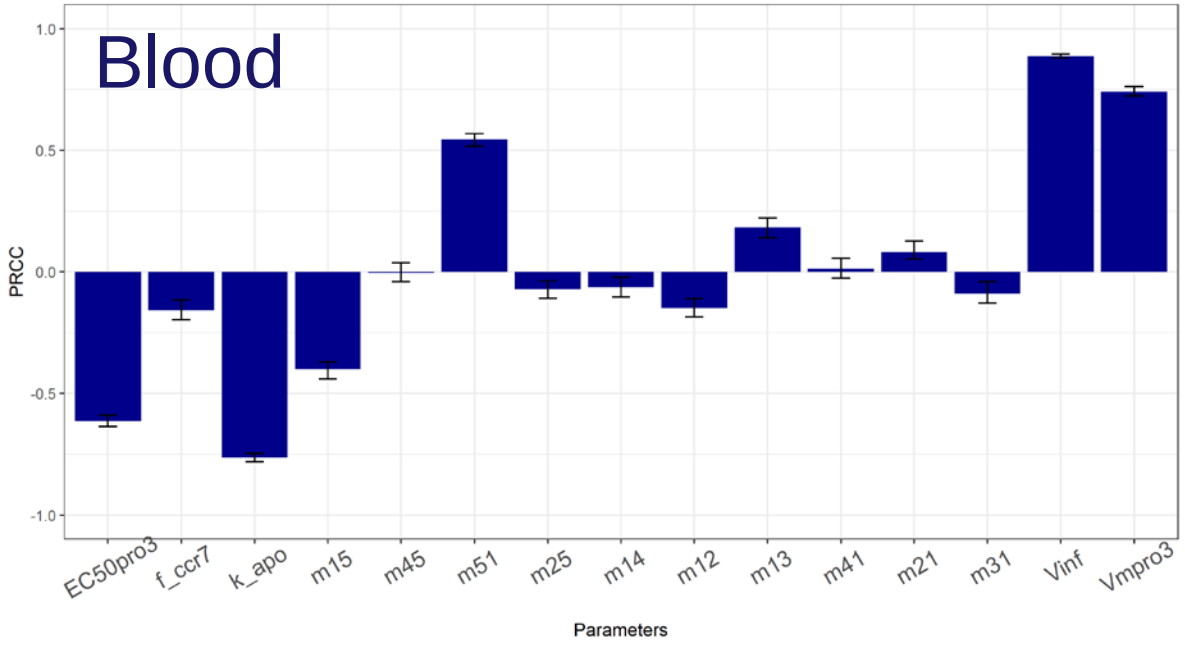
Кривая – симуляции модели, желтая область - 95% доверительные интервалы, точки – экспериментальные данные с доверительными интервалами.

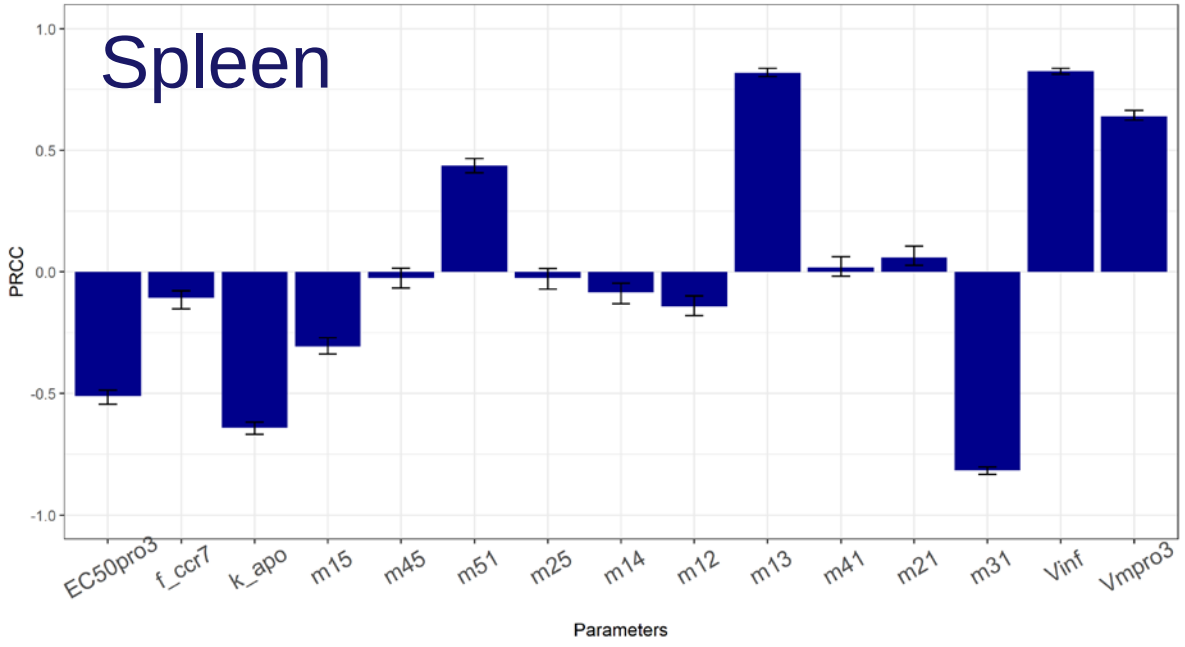
Эндогенные Т клетки



Желтая колонка – предсказания модели, синяя колонка – экспериментальные данные

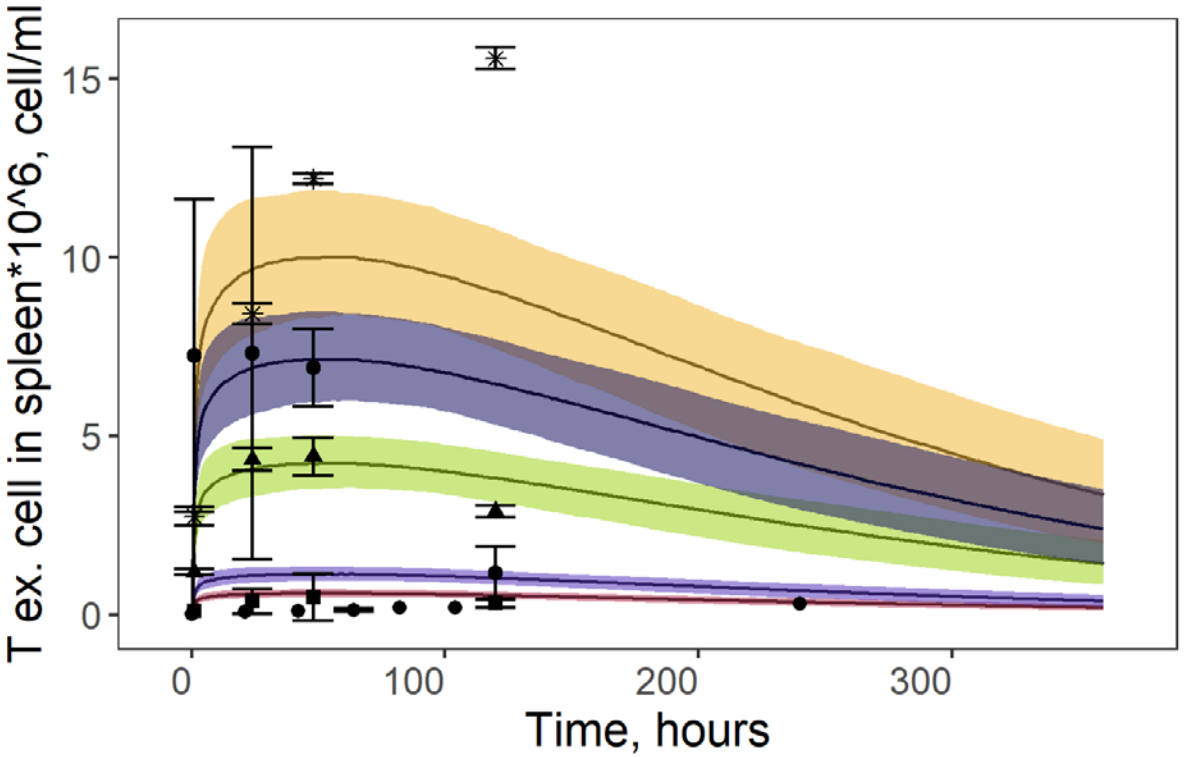
Анализ чувствительности





Был проведен глобальный анализ чувствительности методом Partial Rank Correlation Coefficient для параметров эндогенных Т клеток для уровня в крови и селезенке. Семплирование параметров проводилось методом латинский гиперкуб.

Валидация модели



Кривые – симуляции модели, области – 95% доверительные интервалы, точки – экспериментальные данные с доверительными интервалами.

инфузия CAR-T клеток в дозе 16.8*10^6

инфузия T клеток в дозе 12*10^6

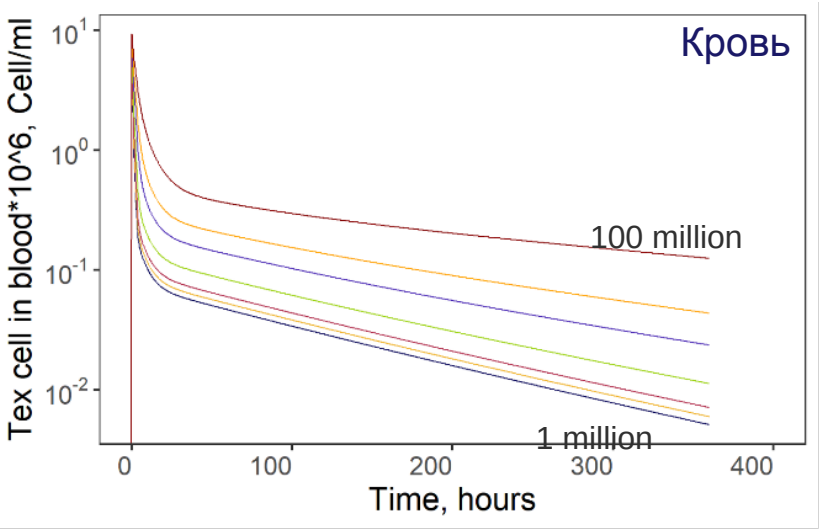
инфузия CAR-T клеток в дозе 1.9*10^6

инфузия CAR-T клеток в дозе 7.1*10^6

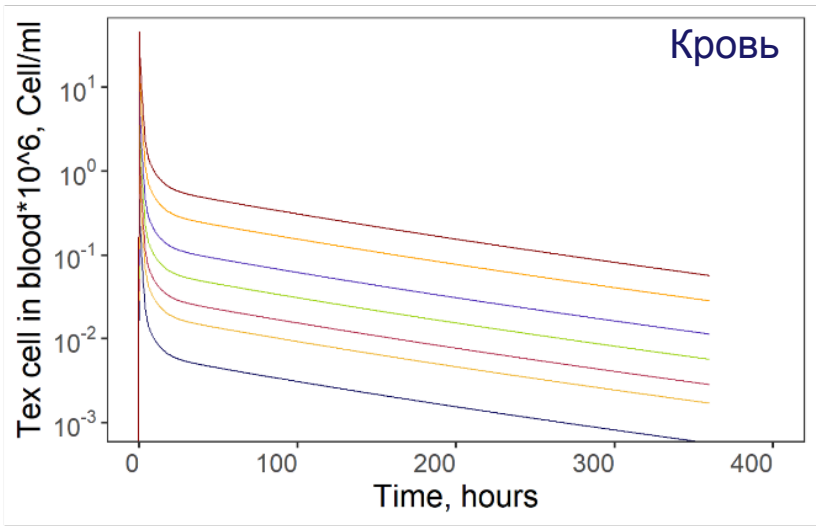
инфузия CAR-T клеток в дозе 1*10^6

Данные для валидации: инфузия T (Journal of Nuclear Medicine May 2019, 60 (supplement 1) 277;) или CAR-T клеток (Sci Rep. 2021 Jul 23;11(1):15077;), меченых радиоактивным цирконием 89-Zr.

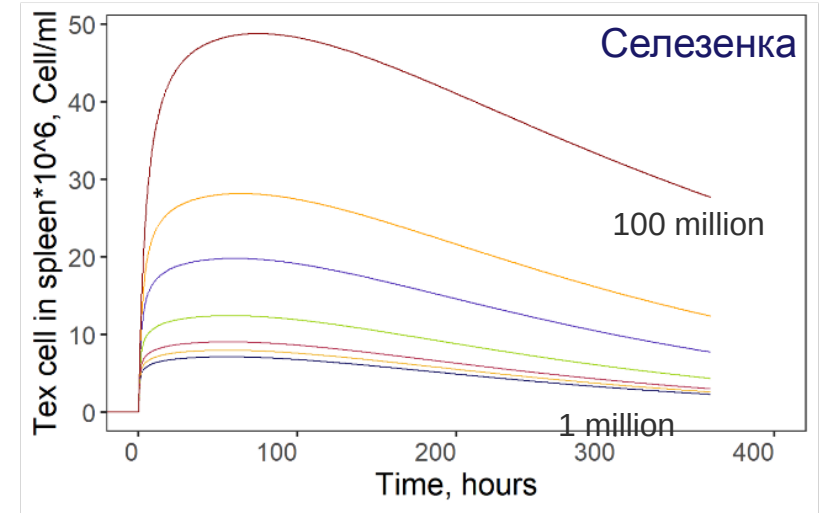
Исследования с помощью модели

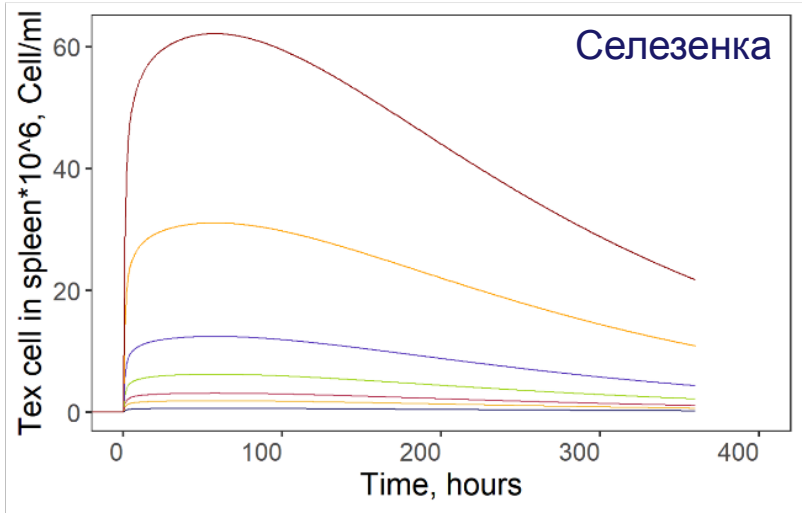




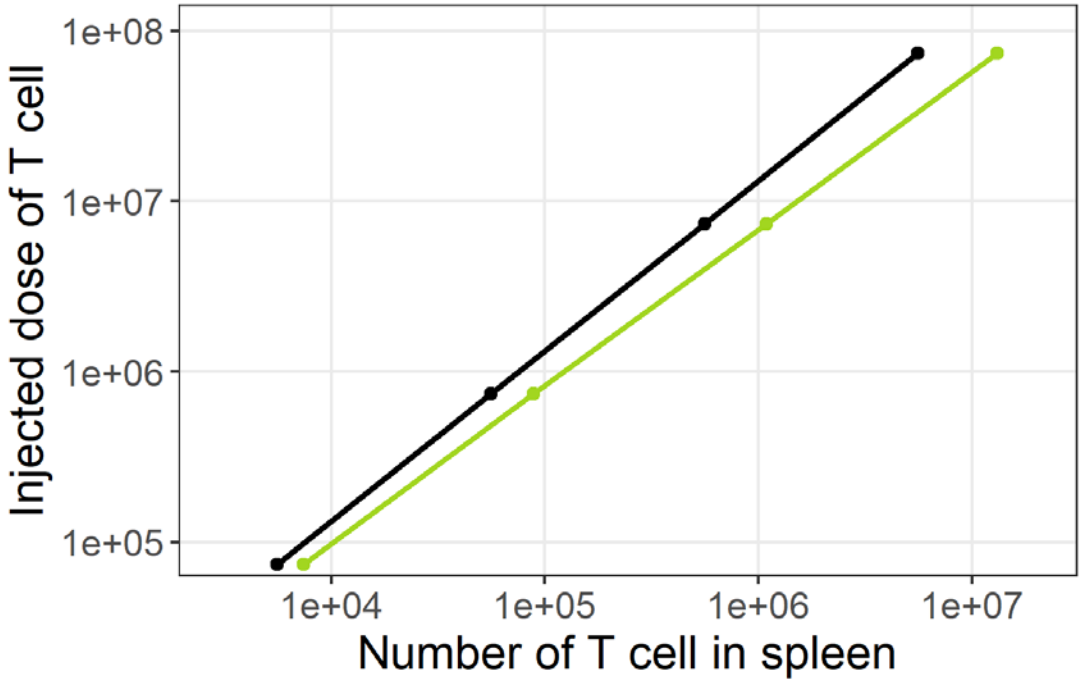








Зависимость уровня Т клеток в селезенке от вводимой дозы



Черная прямая – симуляция модели, зеленая прямая – экспериментальные данные (J Exp Med. 1971 Jul 1;134(1):224-41)

В модели используются линейные скорости перетока между компартментами.

Симуляция уровня экзогенных Т клеток в селезенке на момент времени 72 часа зависимости также показывает линейную зависимость, что соответствует данным эксперимента (J Exp Med. 1971 Jul 1;134(1):224-41)

Заключение

- Разработана математическая модель миграции Т клеток, описывающая движение эндогенных Т клеток в гомеостазе и кинетику экзогенных Т клеток после внутривенного введения в организме мышей
- Параметры модели верифицированы
- Модель подтверждает экспериментально показанную линейную дозовую зависимость уровня Т клеток в селезенке
- Модель показывает, что с увеличением части CCR7+ Т клеток в популяции экзогенных Т клеток увеличивается концентрация Т клеток в селезенке и уменьшается в нелимфоидных органах (печени и легких)
- Планируется, что данная модель будет имплементирована в разрабатываемую математическую модель вирусных экспериментальных инфекций

M&S Modeling & Simulation Decisions

Спасибо за внимание

Параметры модели

Parameter	Value	Unit	Description	Source	RSE
m12	2.69	1/h	Rate constant of T cell migration from blood to lung	Fitted	1.31
m13	0.92	1/h	Rate constant of T cell migration from blood to spleen	Fitted	1.42
m14	1.07	1/h	Rate constant of T cell migration from blood to liver	Fitted	1.31
m51	0.21	1/h	Rate constant of T cell migration from LN to blood	Calculated based on thoracic duct lymph flow	
m25	0.54	1/h	Rate constant of T cell migration from lung to LN	Fitted against Dataset#1	1.70
k_apo	0.0036	1/h	Rate constant of T cell apoptosis	Calculated	
m15	2.57	1/h	Rate constant of T cell migration from blood to LN	Fitted	1.42
m21	2.31	1/h	Rate constant of T cell migration from lung to blood	Calculated based on t1/2 in lung	
m34	0.63	1/h	Rate constant of T cell migration from spleen to blood	Calculated based on t1/2 in spleen	
m14	0.17	1/h	Rate constant of T cell migration from liver to blood	Calculated based on t1/2 in liver	
Vinf	1463.46	Cell/h	Rate of T cell influx from thymus	Fitted against Dataset#1	8.39
m45	0.58	1/h	Rate constant of T cell migration from liver to LN	Fitted against Dataset#1	1.70
m13ex	0.073	1/h	Rate constant of exogenous T cell migration from blood to spleen	Fitted against Dataset#2	16.2
m15ex	0.051	1/h	Rate constant of exogenous T cell migration from blood to LN	Assumed the same as rate constant for exogenous T cell migration to spleen (m13ex)	

Параметры модели

k3del	3.66	1/h	Rate constant of exogenous T cell migration in additional compartment in spleen	Fitted against Dataset#2	30.05
k3off	0.63	1/h	Rate constant of exogenous T cell migration in additional compartment in spleen	Assumed the same as m31	
k_deg	0.86	1/h	Constant of T cell degradation in lungs	Fitted against Dataset#2	3.45
k4del	32.12	1/h	Rate constant of exogenous T cell migration in additional compartment in liver	Fitted against Dataset#2	10.9
k4off	0.17	1/h	Rate constant of exogenous T cell migration in additional compartment in liver	Assumed the same as m41	
EC50pro	1e+06	cell	Rate constant of exogenous T cell migration from blood to lung	Assumed based on data on T cell proliferation in radiated mice (Dummer et al. 2002)	
Vm_pro	12281	-	Maximal rate of T cell proliferation in spleen	Fitted against data on thymectomized mice (den Braber et al. 2012)	1.77
f_ccr7	0.75	-	Part of CCR7 positive endogenous T cell	Fixed based on experimental data	
f_ccr7ex	0.5	-	Part of CCR7 positive exogenous T cell	Fixed based on experimental data on CCR7 positive splenocytes	
V_blood	2.15	ml	Volume of blood for mice	Taken from (Shah and Betts 2012)	
V_lung	0.204	ml	Volume of lung for mice	Taken from (Shah and Betts 2012)	
V_spleen	0.127	ml	Volume of spleen for mice	Taken from (Shah and Betts 2012)	
V_liver	1.93	ml	Volume of liver for mice	Taken from (Shah and Betts 2012)	
V_ln	0.113	ml	Volume of lymph node for mice	Taken from (Shah and Betts 2012)	
mass_lung	0.130	g	mass of lungs	Taken (Jiao et al. 2011)	
mass_spleen	0.106	g	mass of spleen	Taken Jiao et al. 2011)	
mass_liver	1.013	g	mass of liver	Taken Jiao et al. 2011)	

Т клетки, выделенные из селезенки мыши, меченые радиоактивным Cr-были введены мышам и радиоактивность в различных органах была измерена.

Концентрация Т клеток в органе {cell/ml} = ID/g *вес органа*Доза/объем органа



Система дифференциальных уравнений

$$\frac{dT_{blood}}{dt} = Vinf - T_{blood} * (m12 + m14 + m13 + f\_ccr7 * m15) + m21 * T_{lung} + m41 * T_{liver} + m51 * T_{ln} + m31 * T_{blood} - k\_apo * T_{blood}$$

$$\frac{dT_{ex\_blood}}{dt} = - T_{\text{ex\_blood}} * (m12\_\text{ex} + m14\_ex + m13\_ex + f\_ccr7\text{ex} * m15) + m21 * T_{ex\_lung} + m41 * T_{ex\_liver} + m51 * T_{ex\_ln} + m31 * T_{ex\_blood} - k\_apo * T_{ex\_blood}$$

$$\frac{dT_{lung}}{dt} = m12 * T_{blood} - m21 * T_{lung} - m25 * T_{lung}$$

$$\frac{dT_{ex\_lung}}{dt} = m13\_\text{ex} * T_{ex\_blood} - m21 * T_{ex\_lung} - m25 * T_{ex\_lung} - kdeg * T_{ex\_lung}$$

$$\frac{dT_{ex\_del\_spleen}}{dt} = kdel3 * T_{\text{ex\_blood}} - koff3 * T_{ex\_del\_spleen}$$

Система дифференциальных уравнений

$$\frac{dT_{ex\_ln}}{dt} = f\_ccr7 * k15 * T_{ex_{blood}} + m45 * T_{ex\_liver} + m25 * T_{ex\_lung} - k51\_ex * T_{ex\_ln}$$

$$\frac{dT_{ln}}{dt} = f\_ccr7 * k15 * T_{blood} + m45 * T_{liver} + m25 * T_{lung} - k51 * T_{ln}$$

$$\frac{dT_{liver}}{dt} = m14 * T_{blood} - m41 * T_{liver} - m45 * T_{liver}$$

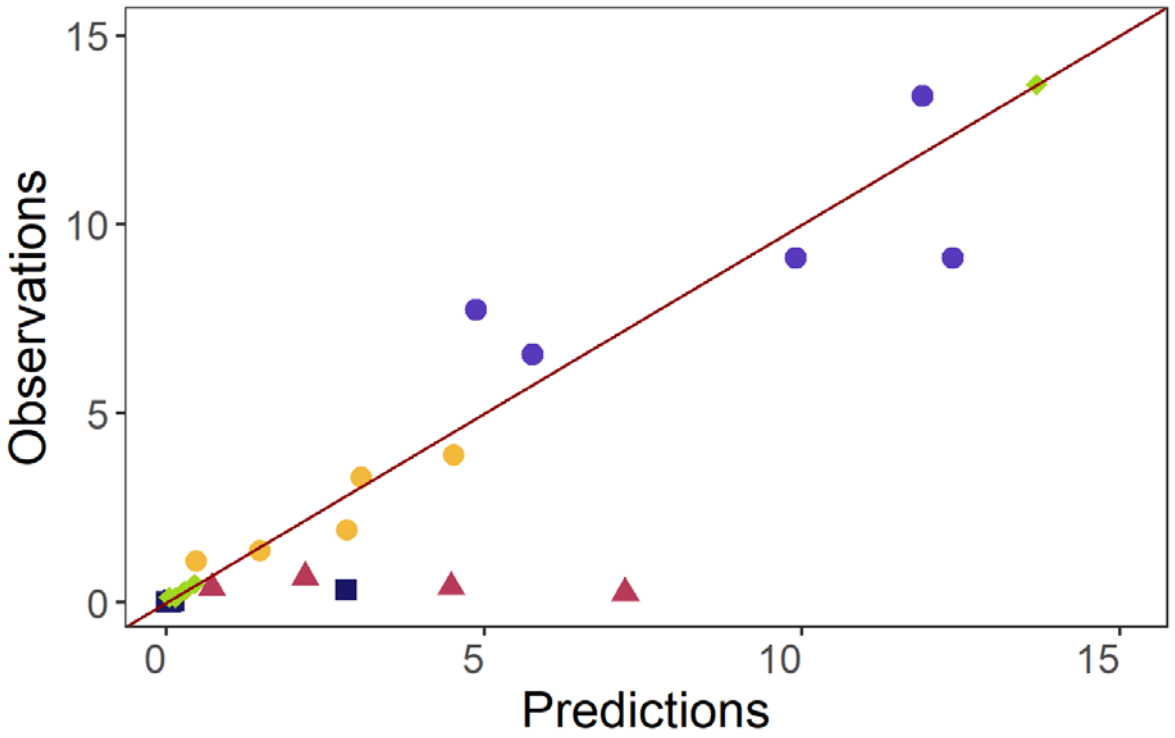
$$\frac{dT_{ex\_liver}}{dt} = m14 * T_{ex\_blood} - m41 * T_{ex\_liver} - m45 * T_{ex\_liver} + koff4 * T_{ex\_del\_liver} - kdel4 * T_{ex\_liver}$$

$$\frac{dT_{ex\_del\_liver}}{dt} = kdel4 * T_{ex\_liver} - koff4 * T_{ex\_del\_liver}$$

$$\frac{dT_{spleen}}{dt} = m13 * T_{blood} - m31 * T_{spleen} + \frac{Vmax\_pro * T\_spleen}{EC50\_pro + T\_spleen}$$

$$\frac{dT_{ex\_spleen}}{dt} = m13\_ex * T_{ex\_blood} - m31 * T_{ex\_del\_spleen} - kdel3 * T_{ex\_del\_spleen} + koff3 * T_{ex\_spleen}$$

Качество верификации модели



Качество верификации модели относительно данных по кинетике экзогенных Т клеток в селезенке (синие круги), печени (желтые круги), легких (зеленые ромбы), крови (темно-синие квадраты) и лимфатическом узле (бордовые треугольники) после внутривенной инфузии

Модель описывает экспериментальные данные по кинетике экзогенных Т клеток в крови, селезенке, легких и печени, хуже в компартменте лимфатический узел.

Такое поведение модели связано с тем, что биологический смысл компартмента лимфатический узел в модели и в экспериментальных данных отличается: в модели – это суммарный лимфатический узел. Который собирает лимфу практически от всех органов и представляет собой скорее аналог грудного протока, в эксперименте радиоактивность Т клеток была измерена в лимфатическом узле задней ноги мыши, в такой локальный лимфоузел собирается меньшее число Т клеток.