



Математическое моделирование динамики CD4+ Т-лимфоцитов

В.С. Кулеш^{1,2,4}, К.В. Песков^{1,2,3,4}, Г.А. Бочаров^{1,4}

1 – ПМГУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)

2 – ООО «Эм энд Эс Десижанс»

3 – НТУ «Сириус»

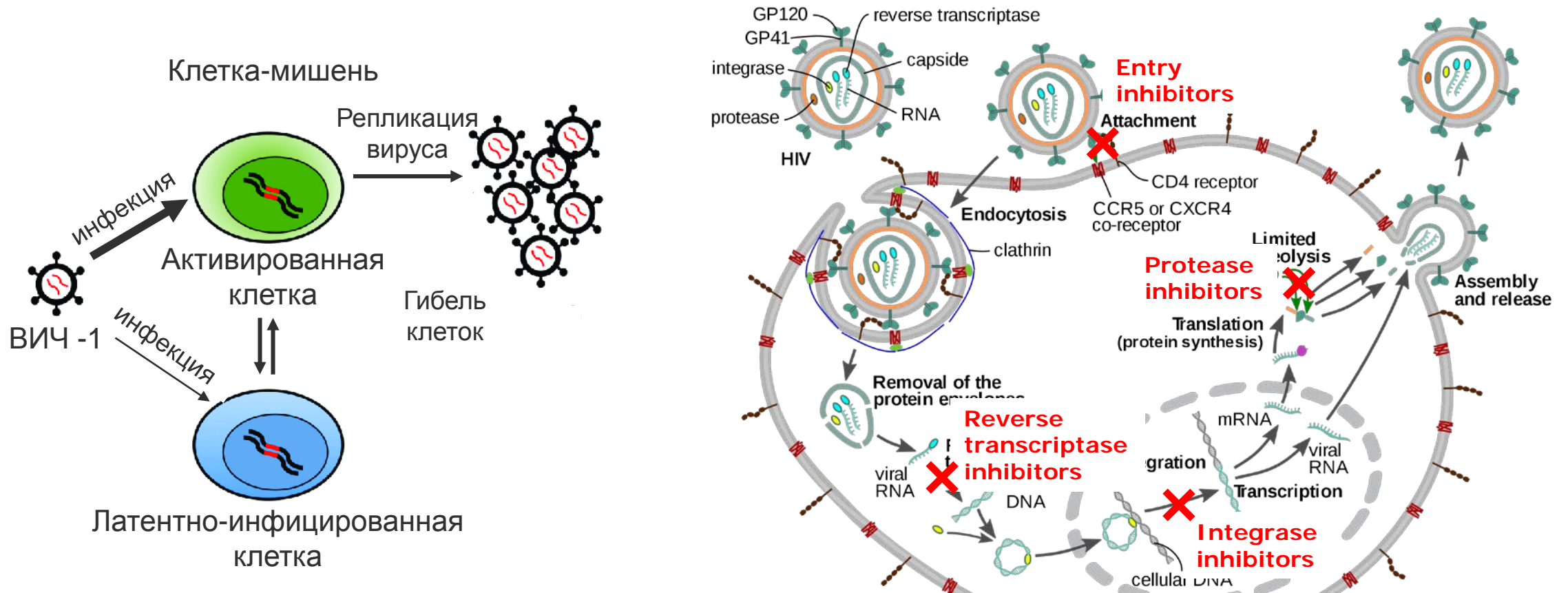
4 – Институт вычислительной математики имени Г. И. Марчука РАН

3 ноября 2023

XV конференция
«Математические модели и
численные методы в биологии
и медицине»

CD4+ Т-лимфоцит – главная клетка-мишень ВИЧ

ВИЧ инфекция унесла более 40 миллионов жизней во всем мире



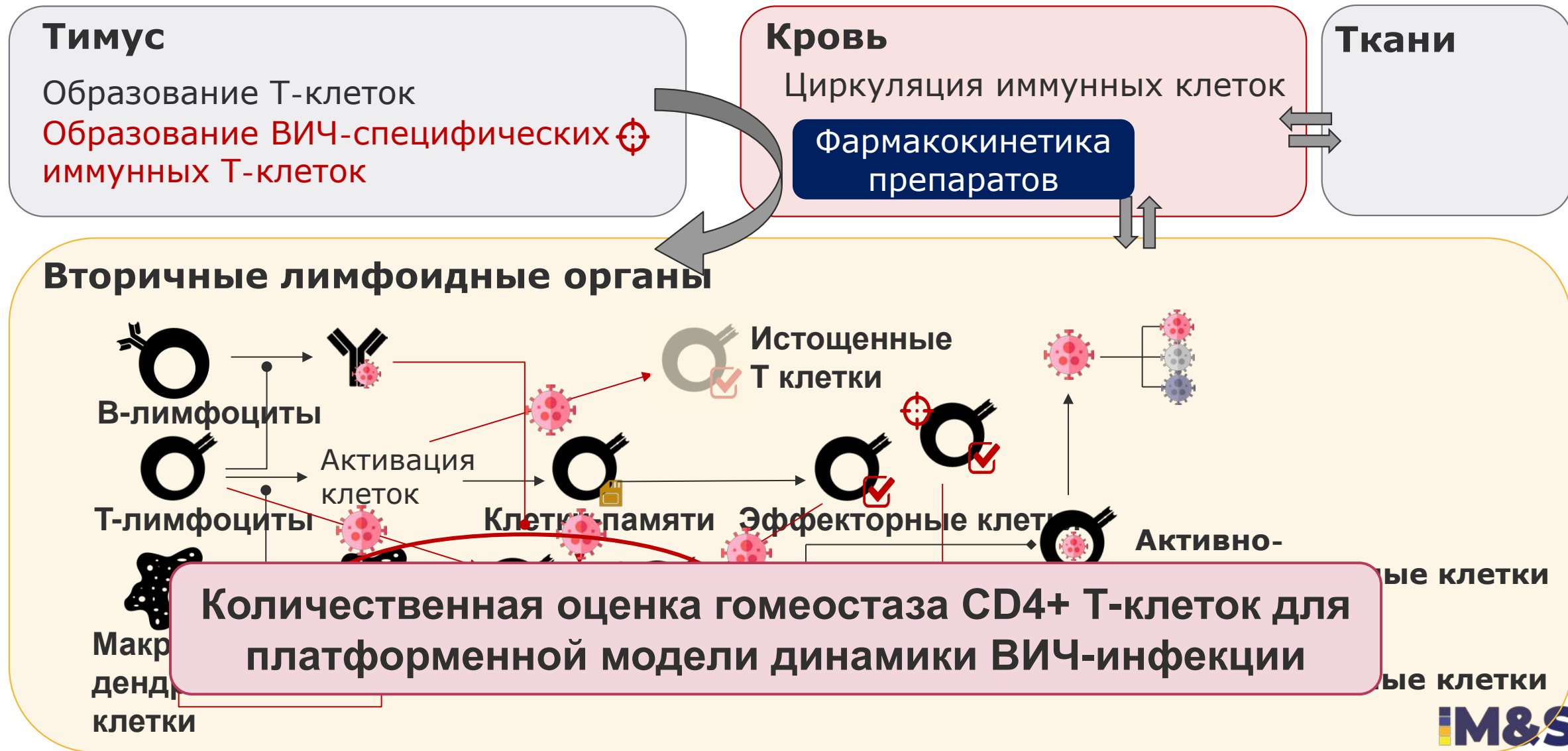
Существующая антиретровирусная терапия не способна полностью элиминировать вирус

Открытые вопросы разработки препаратов против ВИЧ

- ❑ Проблема удаления резервуаров вируса (латентно-инфицированных клеток)
- ❑ Проблема изменчивости ВИЧ
- ❑ Разрушение структуры лимфатических узлов
- ❑ Изучение влияния врожденного иммунитета на течение инфекции
- ❑ Изучение влияния старения и хронической иммунной активации

**Математическое моделирование иммунологических процессов –
теоретическая основа для тестирования гипотез при разработке
препаратов и режимов их применения**

Глобальная цель – создать платформенную модель динамики ВИЧ-инфекции



Этапы анализа

Шаг 1. Систематический обзор литературы

- Особенности дифференцировки Т-клеток
- Математические модели динамики Т-клеток в норме и при ВИЧ-инфекции
- Клинические и экспериментальные данные по функционированию Т-клеток и их количеству в разных органах и тканях

Шаг 2. Разведочный анализ данных

Шаг 3. Разработка математической модели динамики CD4+ Т-лимфоцитов

- Создание биологической схемы взаимодействий
- Составление схемы и уравнений математической модели

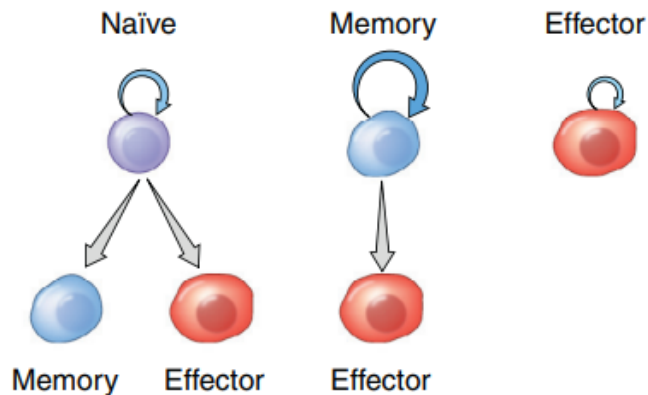
Шаг 4. Решение обратной задачи

Шаг 5. Анализ результатов моделирования и исследования на основе модели

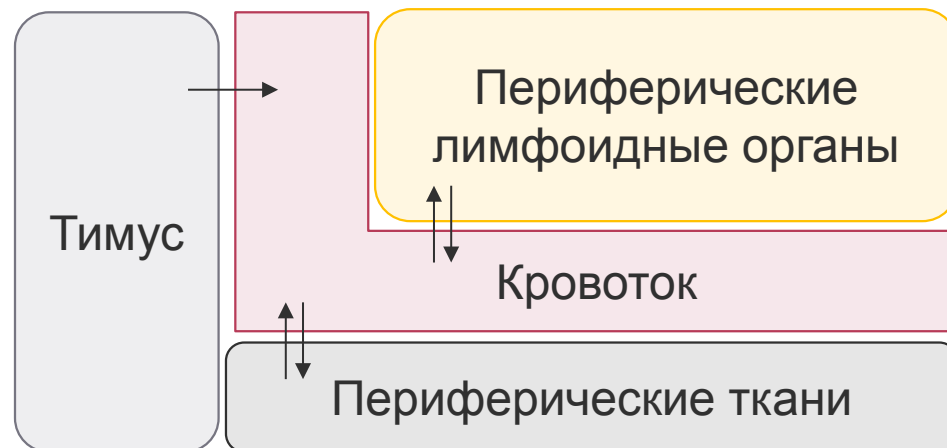
- Валидация модели
- Анализ чувствительности

Ключевые аспекты моделирования динамики Т-клеток

- ✓ Последовательность дифференцировки и характеристики гомеостаза Т-клеток
- ✓ Изменение гомеостаза и пролиферативной активности Т-клеток
- ✓ Пространственное распределение и циркуляция популяций Т-клеток



DOI: 10.1016/j.coi.2013.09.003



Последовательность дифференцировки Т-клеток

Существуют 2 основные конкурирующие теории развития Т-лимфоцитов


 Наивные CD4+
 Т-клетки


 Эффекторные
 CD4+ Т-клетки


 CD4+ Т-клетки
 памяти

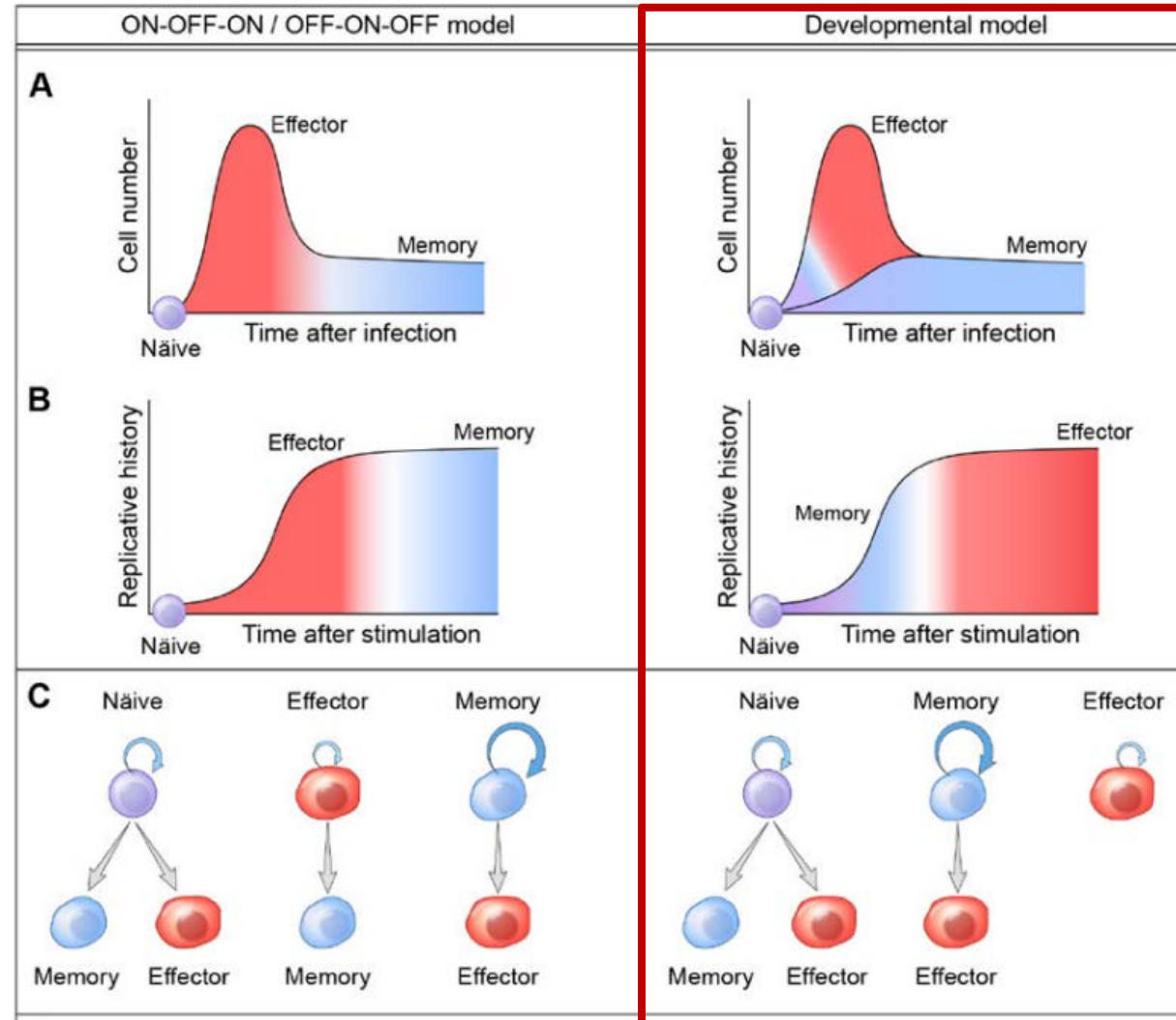
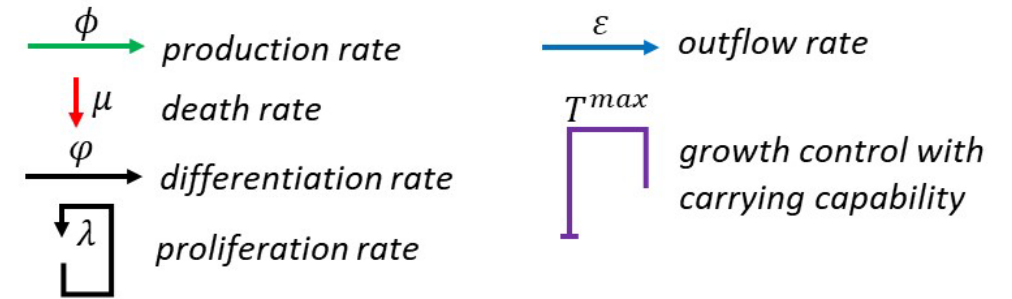
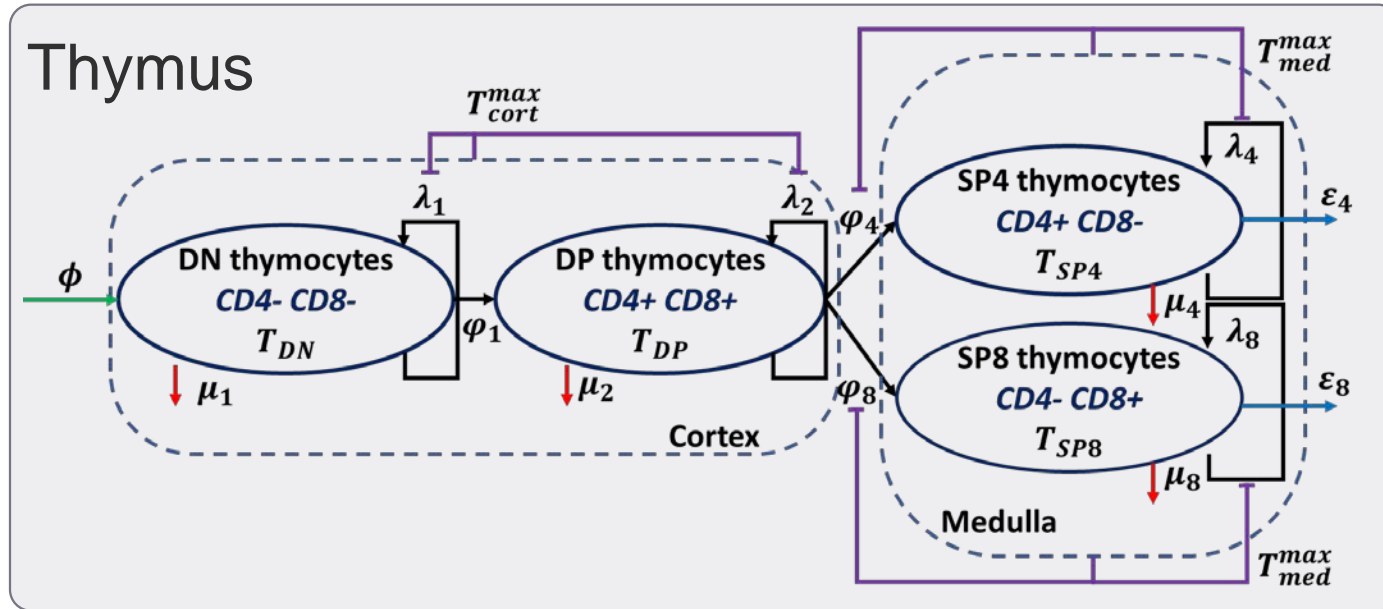


Схема математической модели динамики ТИМОЦИТОВ



$$T_{cort}^{max}(age) = \frac{CM(age)}{CM(age)+1} \times \frac{WW(age) \times TES(age)}{WW(0) \times TES(0)} \times T_0$$

$$T_{med}^{max}(age) = \frac{1}{CM(age)+1} \times \frac{WW(age) \times TES(age)}{WW(0) \times TES(0)} \times T_0$$

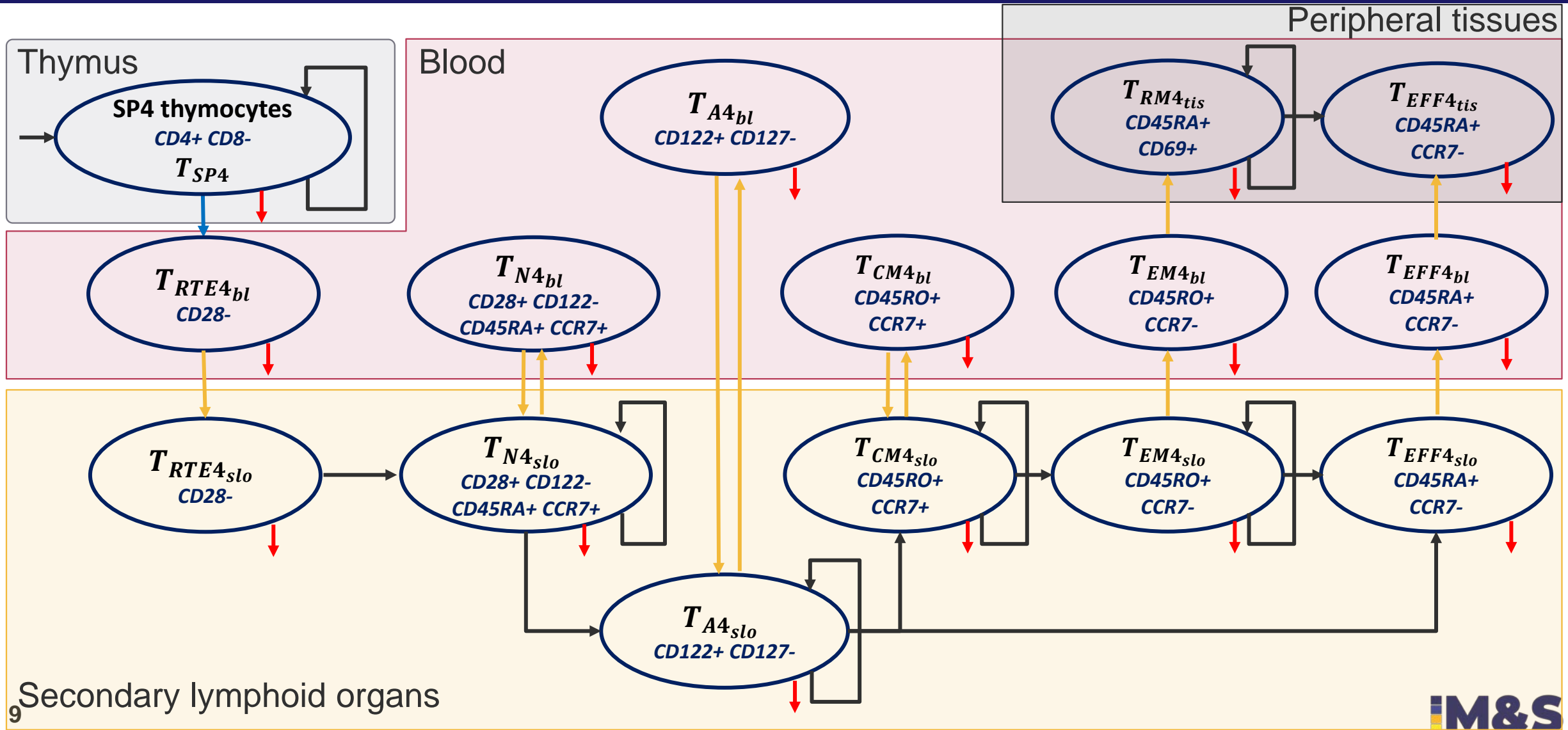
$$\frac{dT_{DN}}{dt} = \phi \left(1 - \frac{T_{DN} + T_{DP}}{T_{cort}^{max}(age)}\right) - \varphi_1 T_{DN} + \lambda_1 \left(1 - \frac{T_{DN} + T_{DP}}{T_{cort}^{max}(age)}\right) T_{DN} - \mu_1 T_{DN}$$

$$\frac{dT_{DP}}{dt} = \varphi_1 T_{DN} - (\varphi_4 + \varphi_8) T_{DP} \left(1 - \frac{T_{SP4} + T_{SP8}}{T_{med}^{max}(age)}\right) - \mu_2 T_{DP}$$

$$\frac{dT_{SP4}}{dt} = \varphi_4 T_{DP} \left(1 - \frac{T_{SP4} + T_{SP8}}{T_{med}^{max}(age)}\right) - \epsilon_4 T_{SP4} + \lambda_4 \left(1 - \frac{T_{SP4} + T_{SP8}}{T_{med}^{max}(age)}\right) T_{SP4} - \mu_4 T_{SP4}$$

$$\frac{dT_{SP8}}{dt} = \varphi_8 T_{DP} \left(1 - \frac{T_{SP4} + T_{SP8}}{T_{med}^{max}(age)}\right) - \epsilon_8 T_{SP8} + \lambda_8 \left(1 - \frac{T_{SP4} + T_{SP8}}{T_{med}^{max}(age)}\right) T_{SP8} - \mu_8 T_{SP8}$$

Схема математической модели динамики CD4+ Т-клеток



9 Secondary lymphoid organs

Данные для калибровки модели

Поиск данных

Кинетические характеристики жизнедеятельности клеток

- Время жизни клеток
- Время между делениями
- Скорость деления
- Скорость гибели
- Скорость оборота
- Скорость пролиферации
- Скорость циркуляции между органами

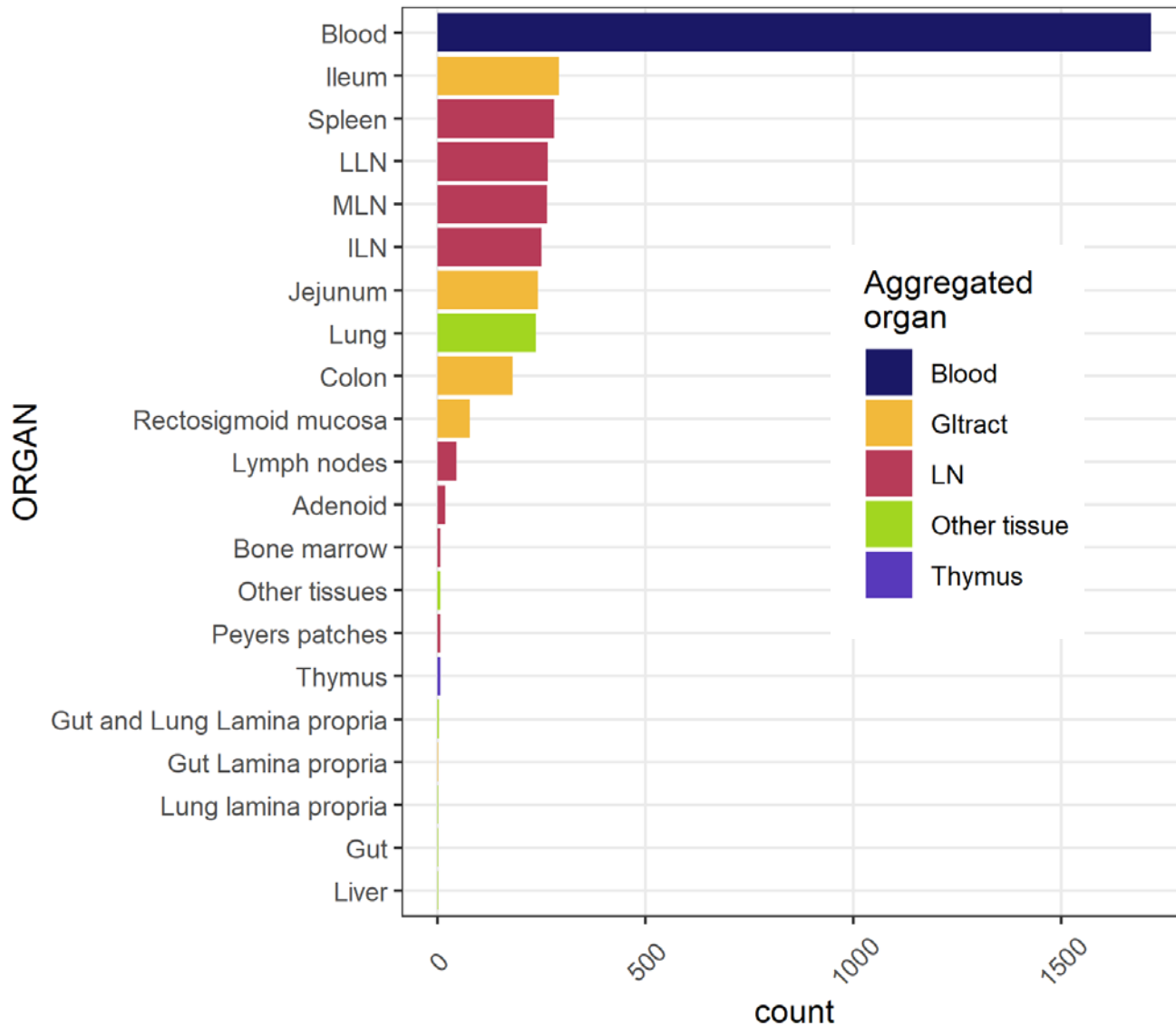
Экспериментальные оценки параметров модели

Количество Т-клеток в различных органах и тканях

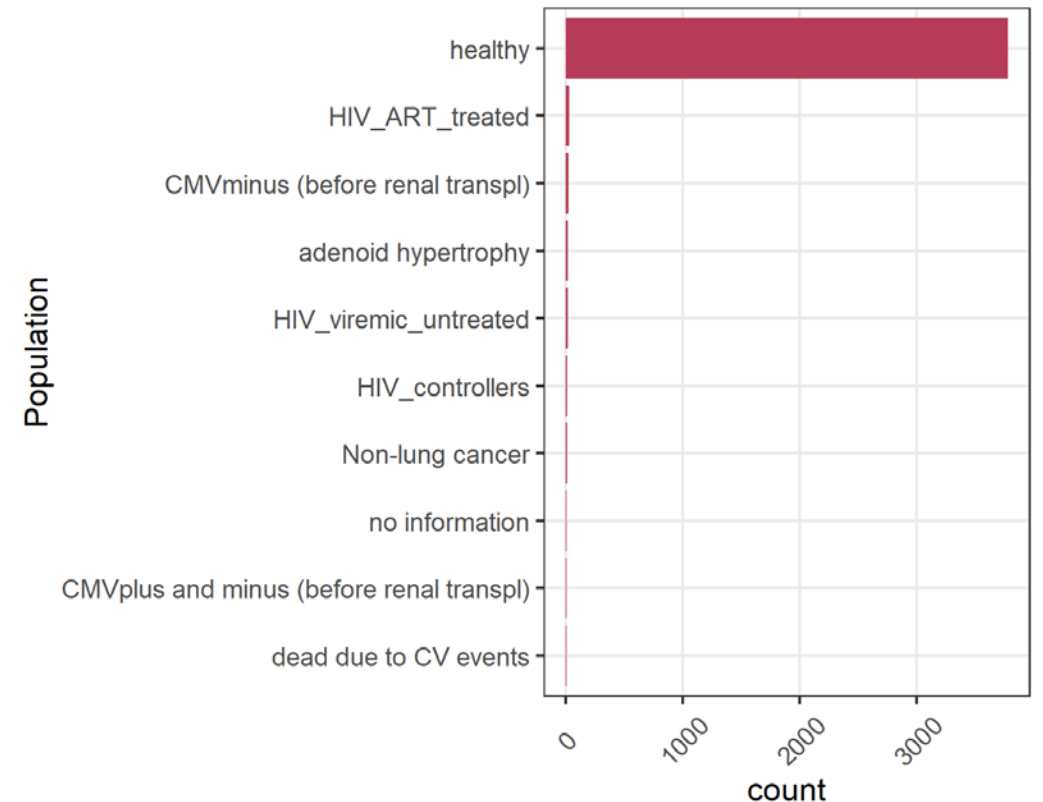
- RTE клетки
- Наивные Т-клетки (N)
- Активированные Т-клетки (A)
- Центральные Т-клетки памяти (CM)
- Эффекторные Т-клетки памяти (EM)
- Эффекторные Т-клетки (EFF)
- Резидентные Т-клетки памяти (RM)

Калибровка и валидация модели

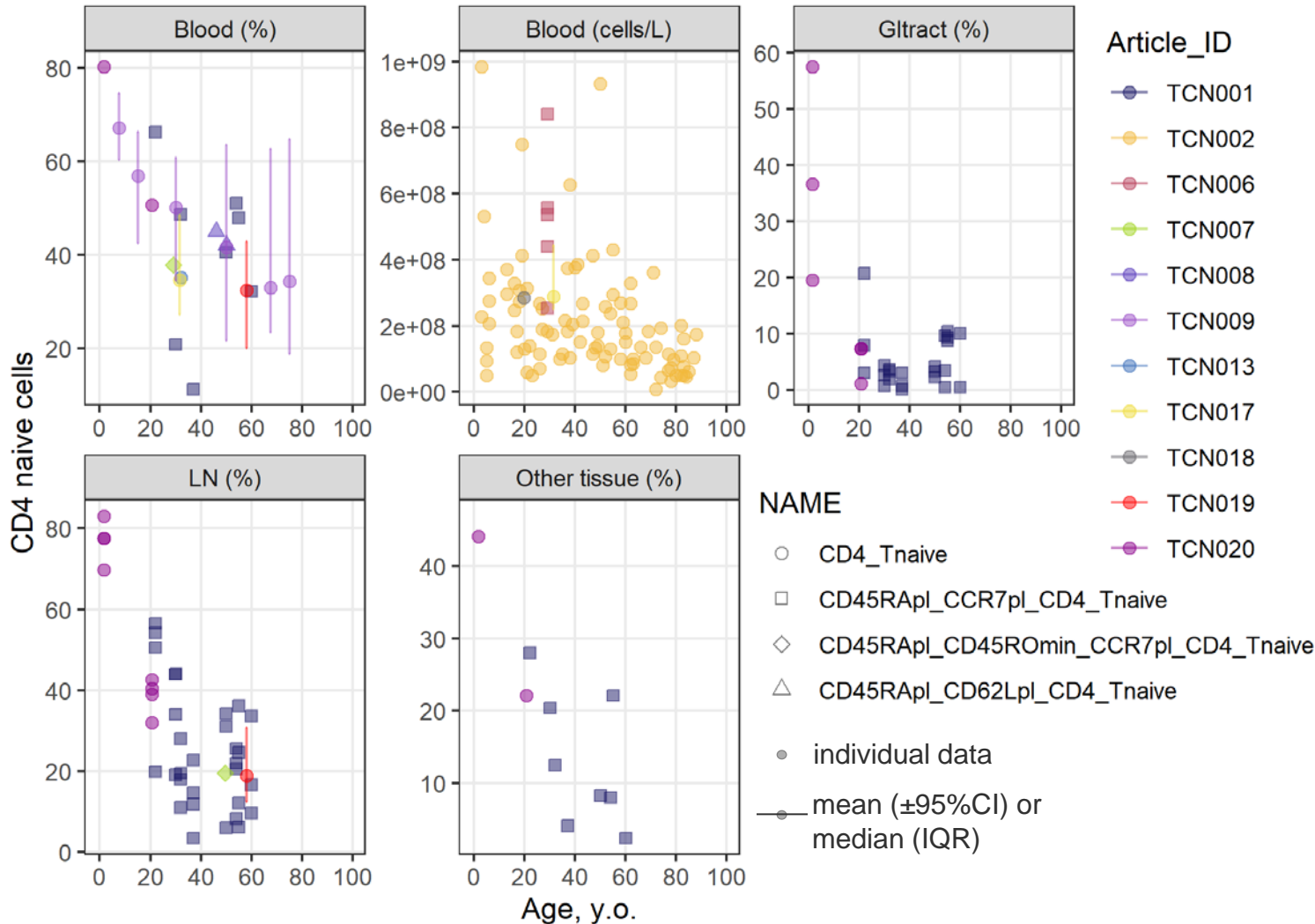
Результаты поиска данных по количеству Т-клеток



29 литературных источника с клиническими данными
3900 уникальных измерений



Преобразование данных для калибровки модели

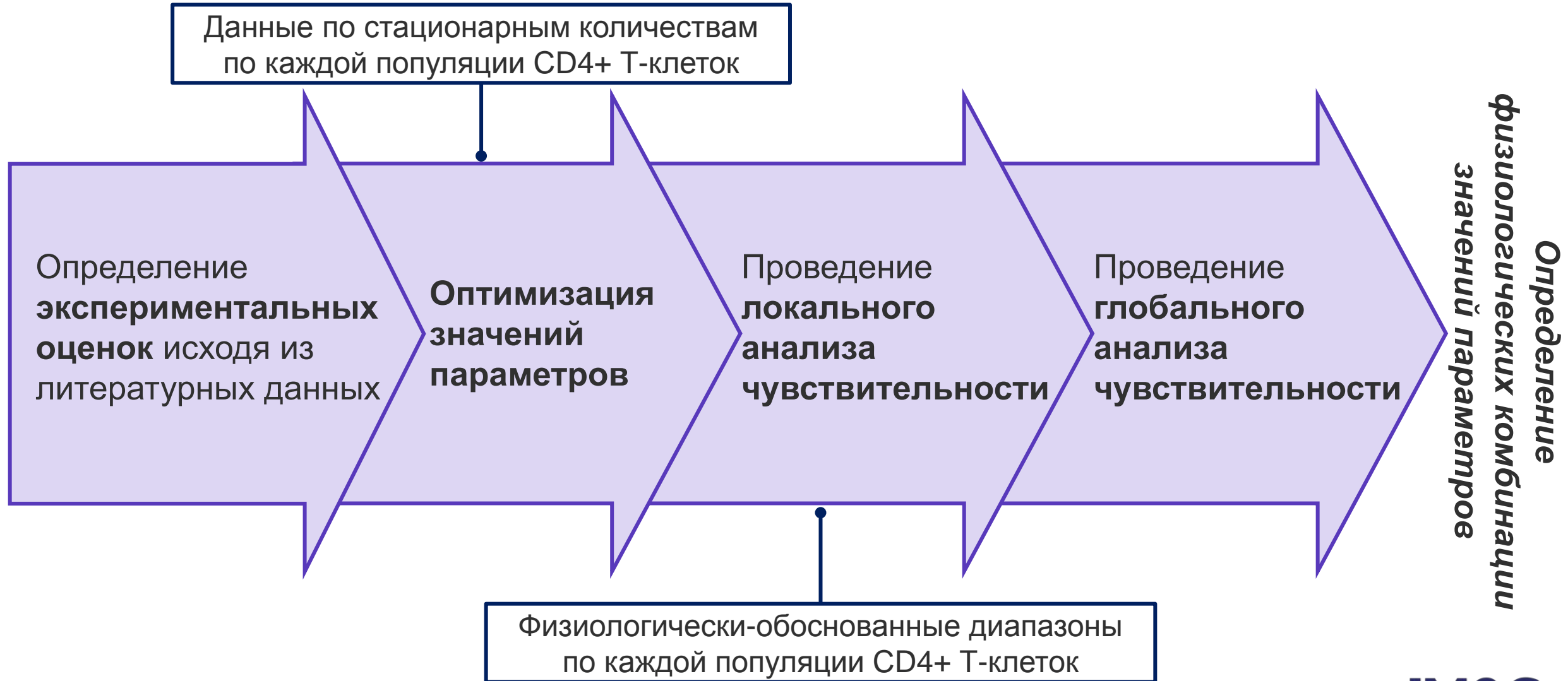


- индивидуальные и агрегированные данные
- абсолютные и относительные значения



- агрегирование всего пула данных внутри возрастной группы 0-40 лет
- трансформация относительных величин в абсолютные путём нормирования на количество клеток в органе

Этапы калибровки модели

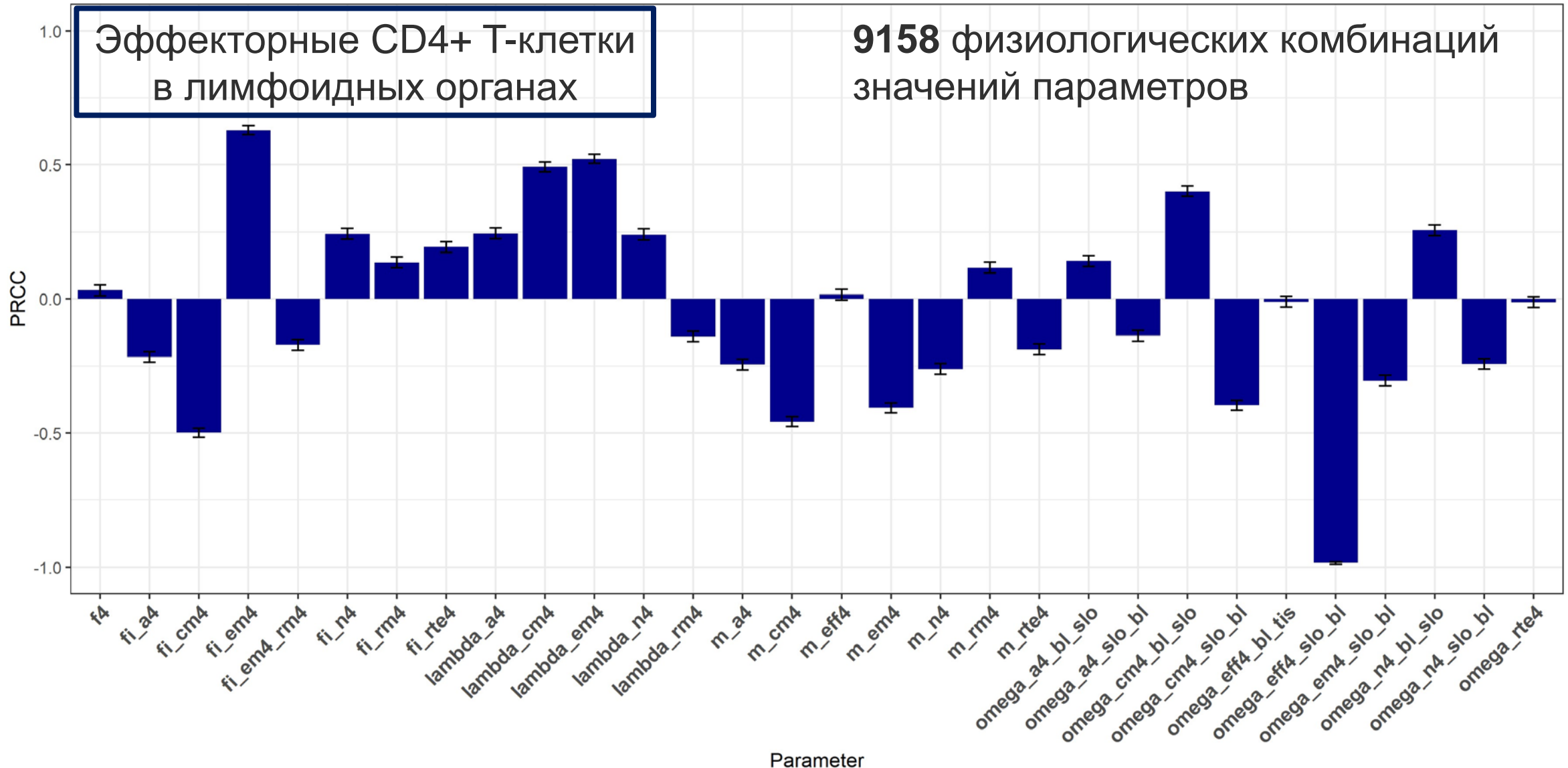


Результаты калибровки модели

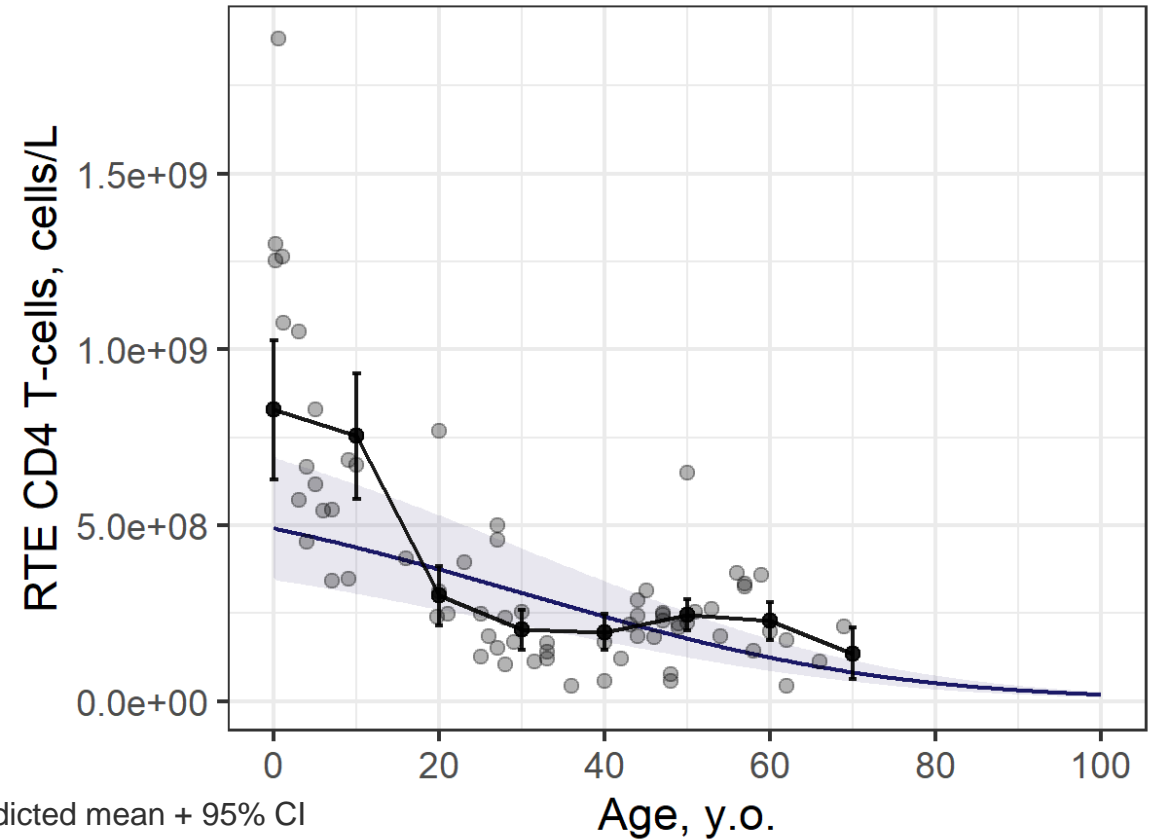
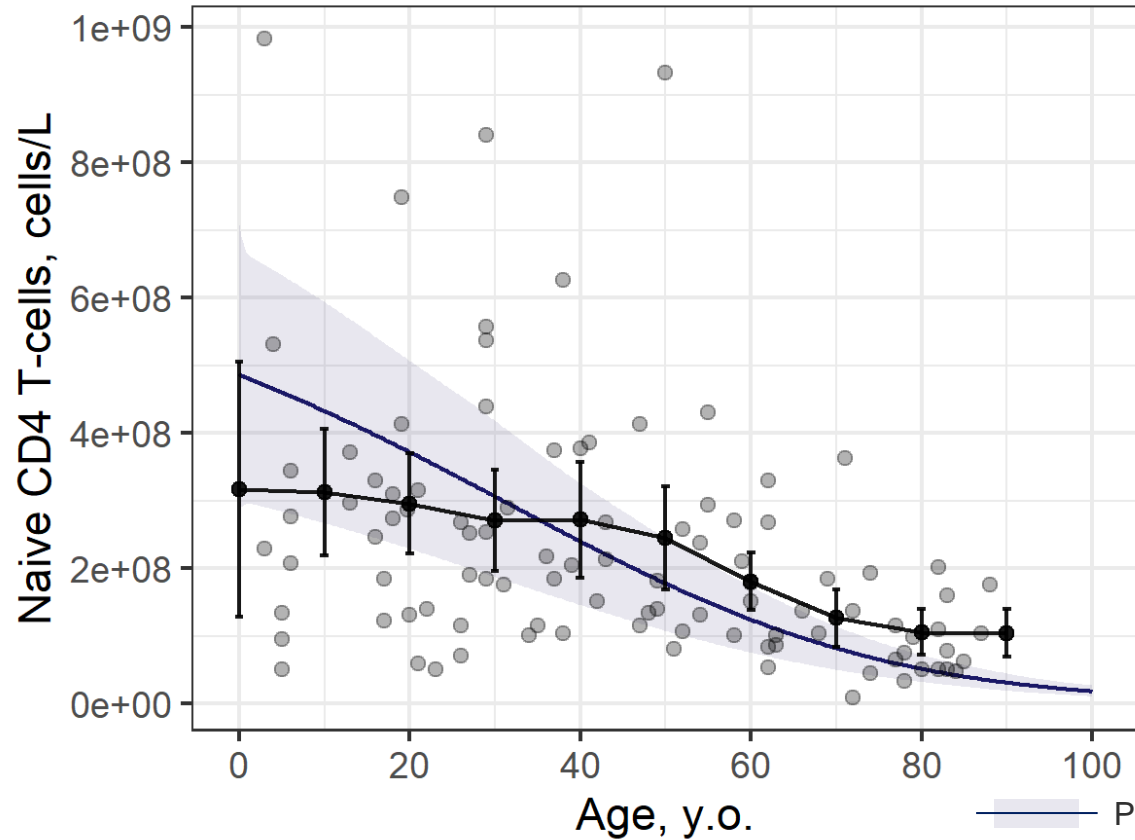
Параметр	Значение	RSE, %	Эксперимент. оценки	Параметр	Значение	RSE, %	Эксперимент. оценки
μ_{RTE4}, d^{-1}	0.00121	Fixed	[0.00092; 0.0015]	μ_{CM4}, d^{-1}	0.02	Fixed	[0.003; 0.03685]
ω_{RTE4}, d^{-1}	0.15	15.8	[0.459; 0.917]	$\omega_{CM4_{slo-bl}}, d^{-1}$	0.035	Fixed	0.035
φ_{RTE4}, d^{-1}	0.01	17.2	[0.00034; 0.00057]	$\omega_{CM4_{bl-slo}}, d^{-1}$	0.81	19.3	10.0
μ_{N4}, d^{-1}	0.037	Fixed	[0.000457; 0.0725]	φ_{CM4}, d^{-1}	0.0063	5.43	[0.0057; 0.111]
λ_{N4}, d^{-1}	0.031	3.72	[0.0005-0.006]	λ_{EM4}, d^{-1}	0.018	10.2	[0.03822; 0.042]
φ_{N4}, d^{-1}	0.00067	Fixed	[0.0000033; 0.000067]	μ_{EM4}, d^{-1}	0.02	Fixed	[0.003; 0.03685]
$\omega_{N4_{slo-bl}}, d^{-1}$	0.25	Fixed	[0.13; 0.368]	φ_{EM4}, d^{-1}	0.0048	31.3	0.205
$\omega_{N4_{bl-slo}}, d^{-1}$	3.61	20.8	40.0	$\omega_{EM4_{slo-bl}}, d^{-1}$	0.0014	24.1	[0.035; 0.156]
λ_{A4}, d^{-1}	0.064	1.7	2.4	φ_{EM4RM4}, d^{-1}	0.01	Fixed	[0.00001; 0.0002]
φ_{A4}, d^{-1}	0.04	Fixed	[0.00042; 0.08120]	μ_{EFF4}, d^{-1}	0.49	19.0	0.3
$\omega_{A4_{slo-bl}}, d^{-1}$	0.25	Fixed	[0.13; 0.368]	$\omega_{EFF4_{slo-bl}}, d^{-1}$	0.16	Fixed	0.156
$\omega_{A4_{bl-slo}}, d^{-1}$	7.31	16.3	40.0	$\omega_{EFF4_{bl-tis}}, d^{-1}$	0.7	45.0	5.85
μ_{A4}, d^{-1}	0.028	Fixed	[0.028;0.04]	φ_{RM4}, d^{-1}	0.004	7.81	[0.00001; 0.0002]
f_4	0.4	Fixed	[0.43-0.6]	λ_{RM4}, d^{-1}	0.0025	Fixed	0.0025
λ_{CM4}, d^{-1}	0.025	Fixed	[0.010; 0.0391]	μ_{RM4}, d^{-1}	0.00001	Fixed	0

RSE – relative standard error (относительная стандартная ошибка)

Глобальный анализ чувствительности методом PRCC

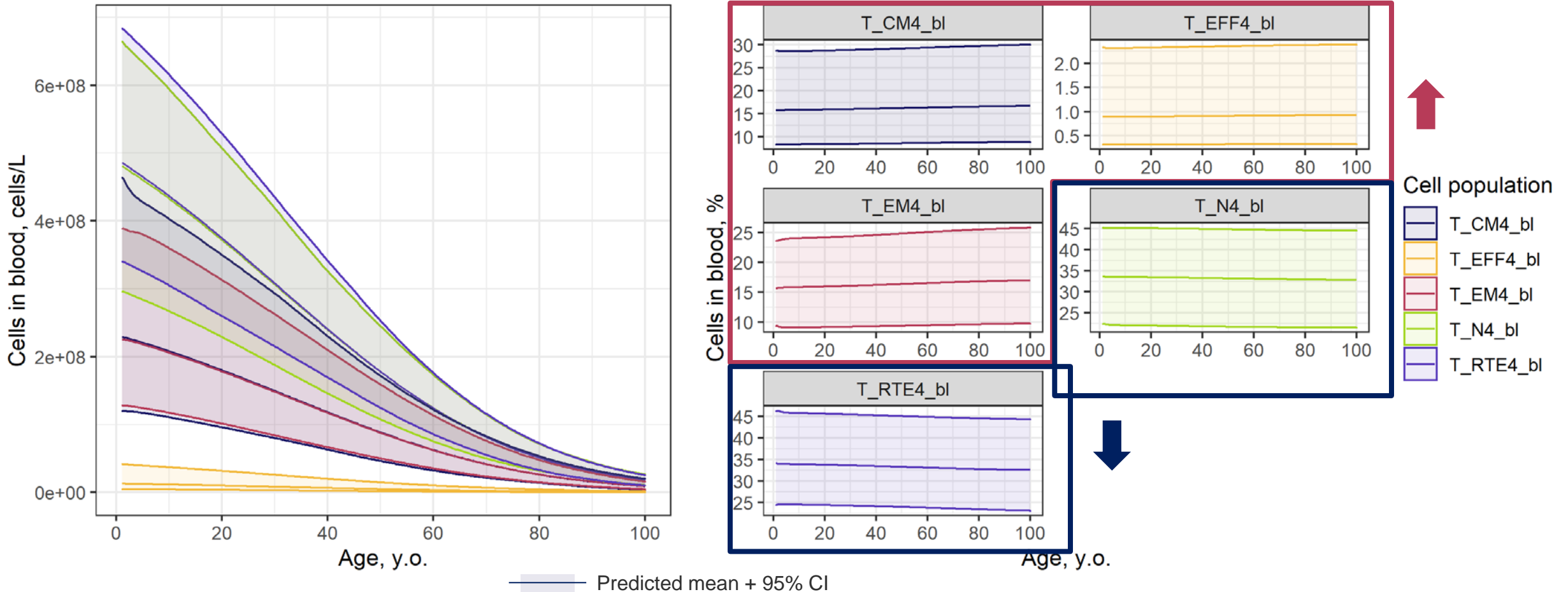


Валидация модели динамики CD4+ Т-клеток



Разработанная модель адекватно отражает возрастные изменения Т-клеток в крови

Исследование возрастных изменений популяционной структуры CD4+ Т-клеток



Модель отражает падение количества CD4+ Т-клеток с возрастом, а также сдвиг фенотипа клеток в более дифференцированное состояние

Приложения модели динамики Т-клеток



Благодарности



Песков Кирилл Витальевич

к.б.н.

Директор ООО «M&S Decisions»

Руководитель Центра математического моделирования в разработке лекарств Сеченовского Университета



Бочаров Геннадий Алексеевич

д.ф-м.н., профессор кафедры вычислительных технологий и моделирования факультета ВМК МГУ
Ведущий научный сотрудник ИВМ РАН

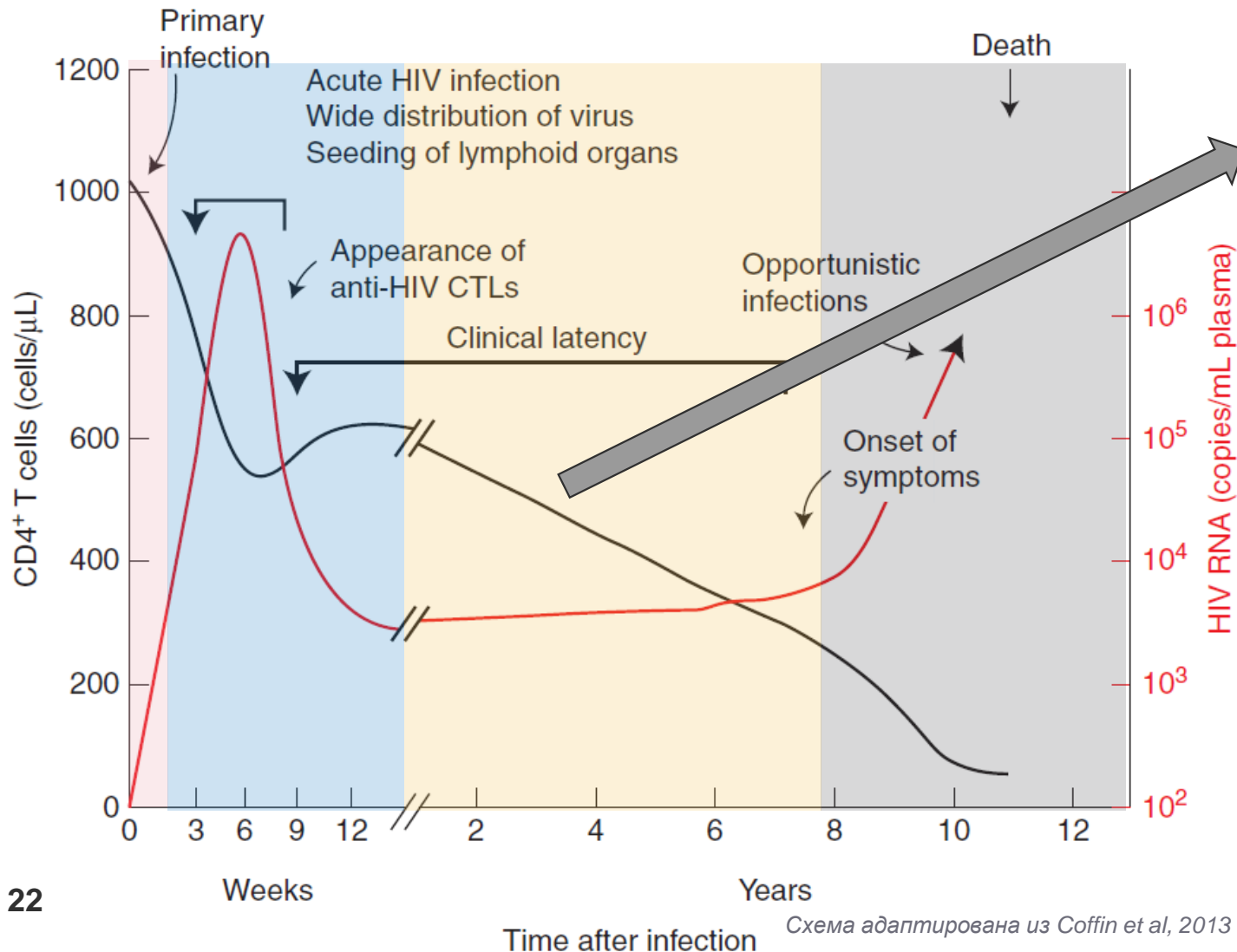
THANK YOU FOR YOUR ATTENTION

Victoria.Kulesh@msdecisions.tech



Back up

Постоянное взаимодействие ВИЧ и организма приводит к ухудшению иммунной защиты



Хроническая иммунная активация

Переход клеток иммунной системы в истощенное состояние

Уменьшение способности организма противостоять инфекциям

Фаза эклипса

Фаза хронической инфекции

Фаза острой инфекции

Фаза СПИД



Подходы к моделированию динамики иммунных клеток

Описание гомеостаза клеток

Описание действия ВИЧ

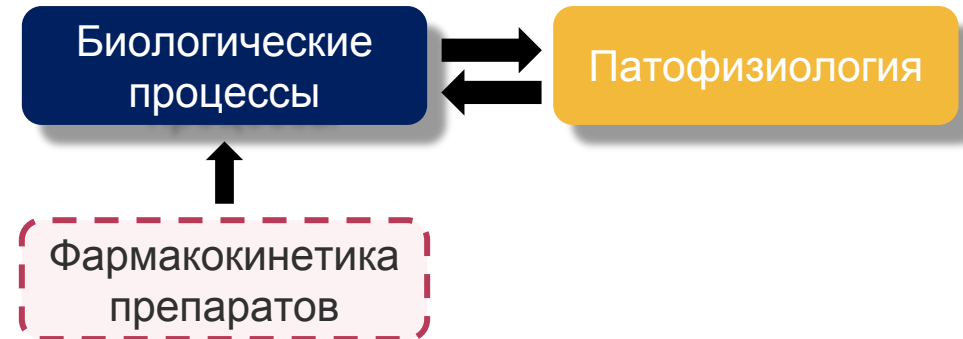


Феноменологический подход

Механистический подход

$$Y = f(x)$$

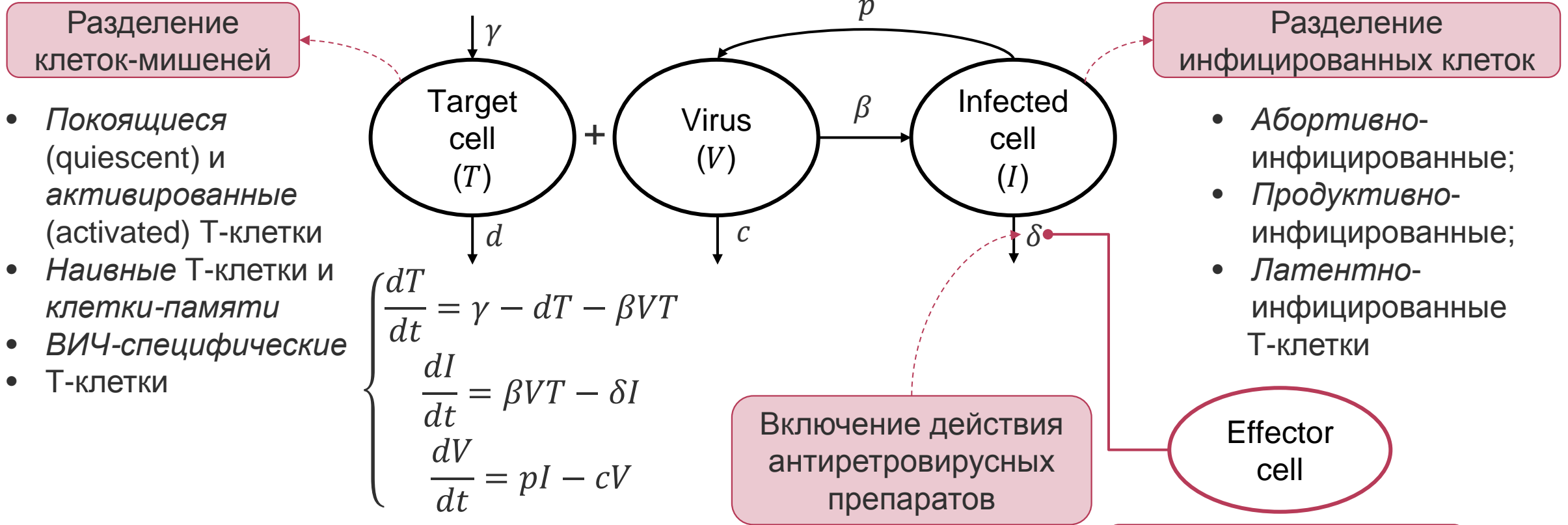
↑ ↑
Концентрация данные
клеток



Количественная системная фармакология
(quantitative systems pharmacology, QSP)

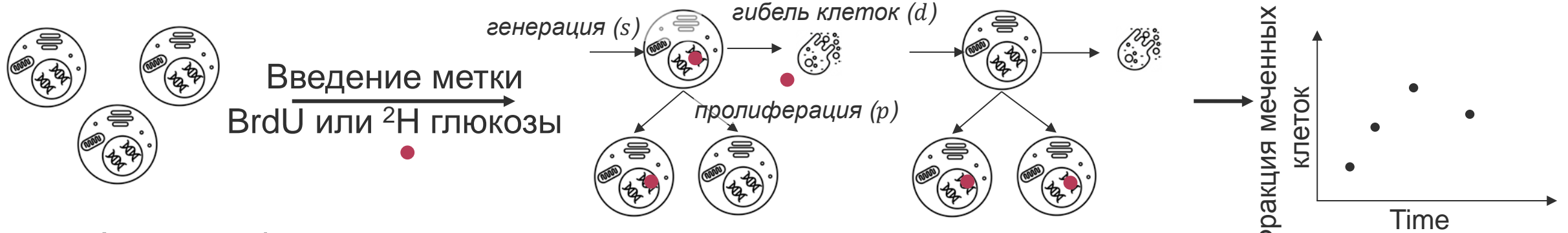
Модели динамики Т-лимфоцитов и ВИЧ

Базовая модель «ВИЧ – организм человека»



Базовая модель и её расширения позволили описать острое течение ВИЧ-инфекции

Экспериментальные исследования и математическое описание кинетики Т-лимфоцитов

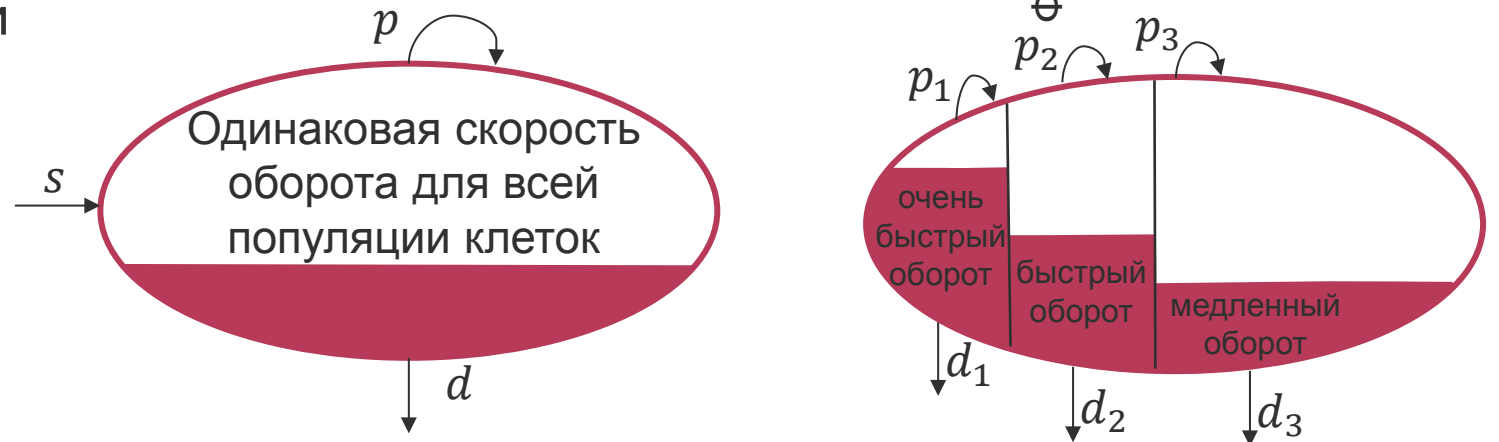


- Активная фаза введения метки

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = -pU - dU \\ \frac{dL}{dt} = s + 2pU + pL - dL \end{cases}$$

- Отсутствие введения метки

$$\begin{cases} \frac{dU}{dt} = s + pU - dU \\ \frac{dL}{dt} = pL - dL \end{cases}$$



Математическое моделирование и анализ данных экспериментов по введению метки дало количественные оценки продолжительности жизни и скорость оборота Т-клеток

Системные модели динамики ВИЧ-инфекции

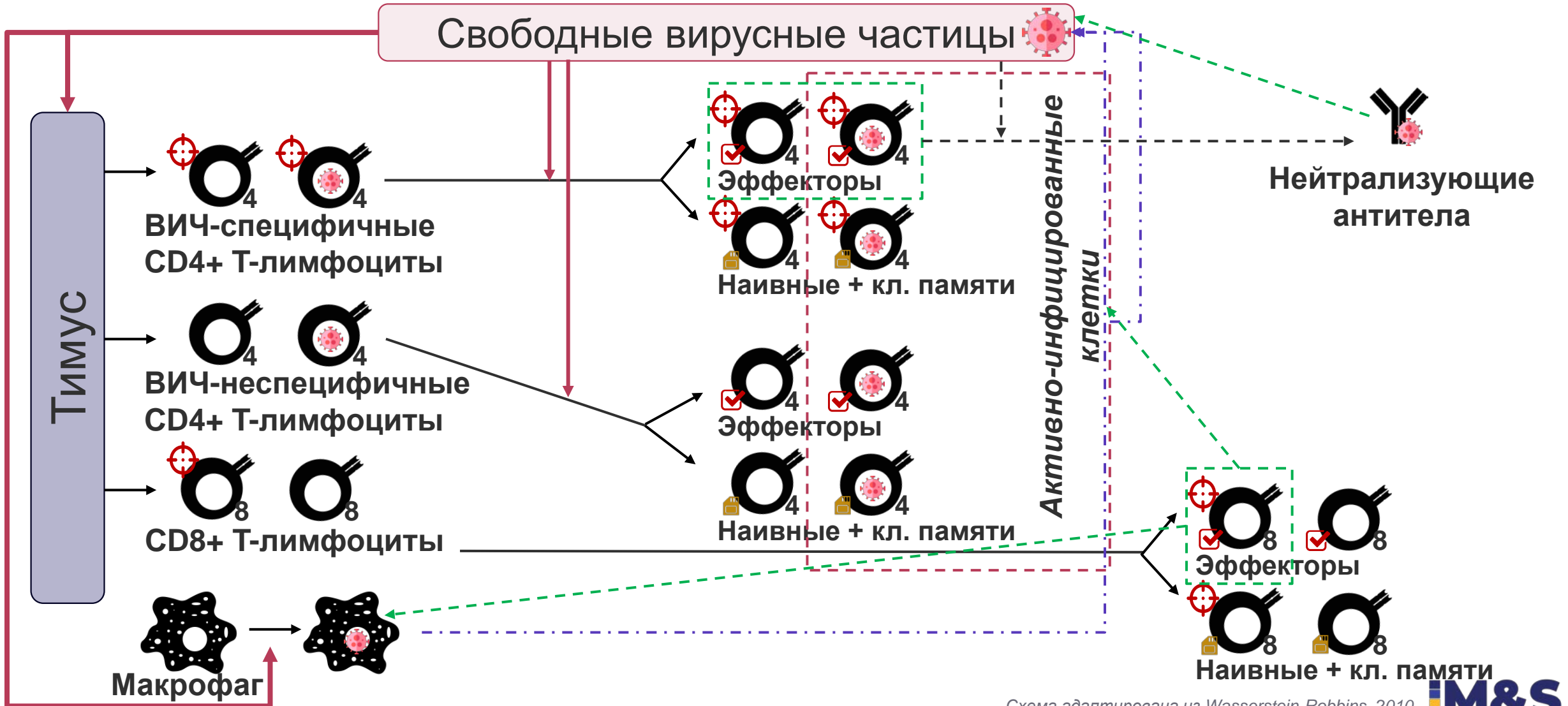


Схема математической модели динамики CD4+ Т-клеток

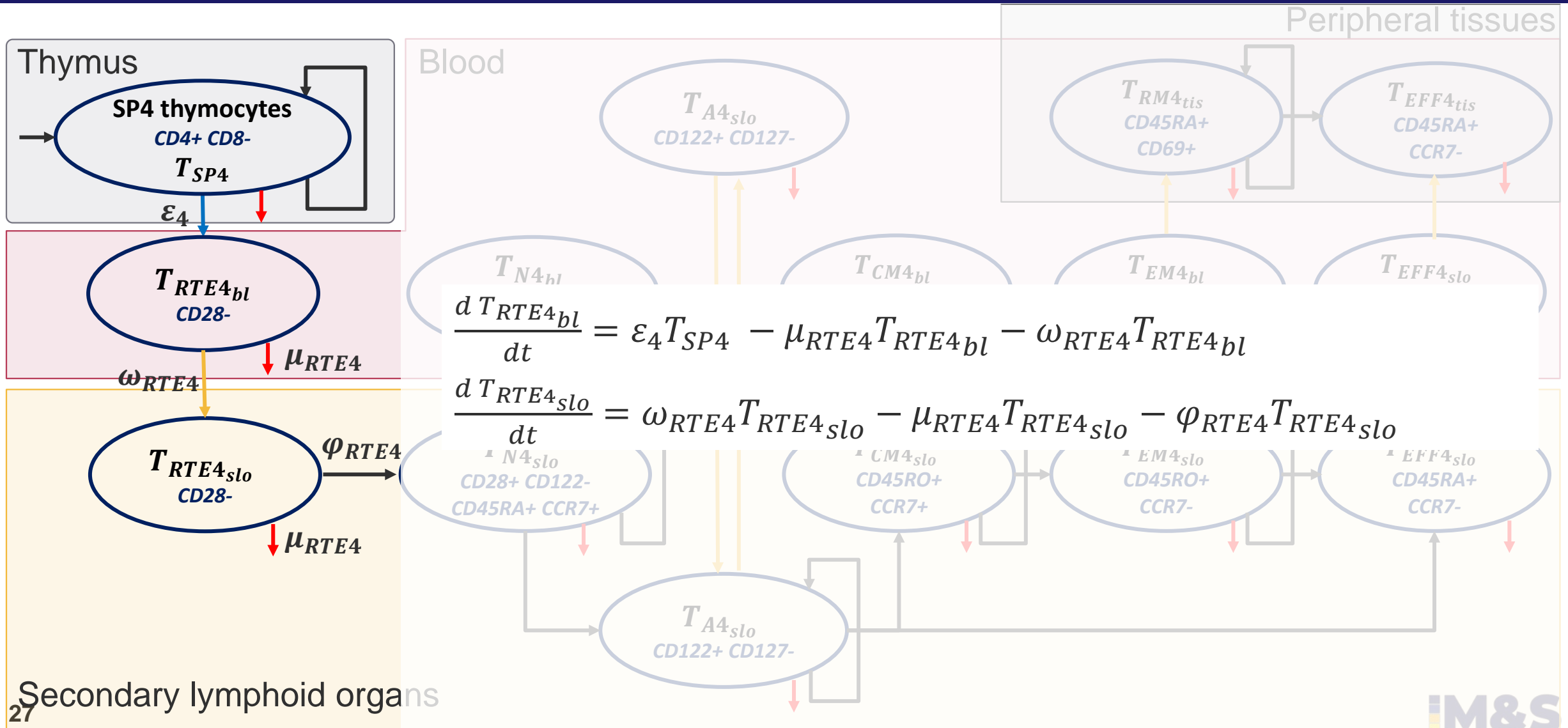
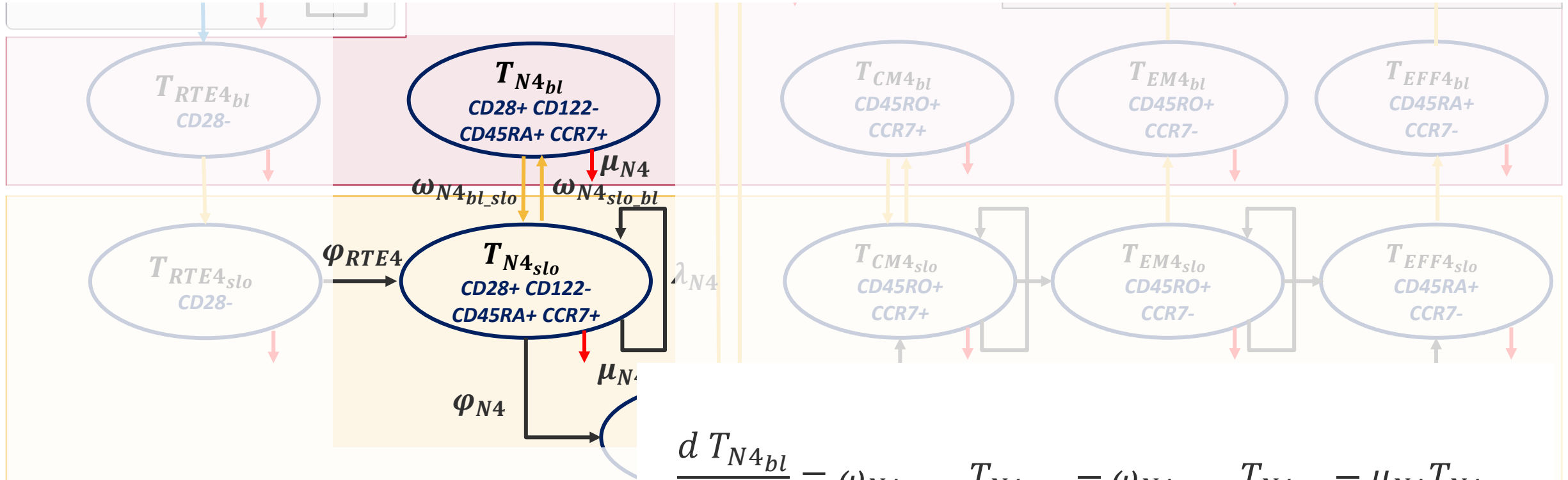


Схема математической модели динамики CD4+ T-клеток

Peripheral tissues

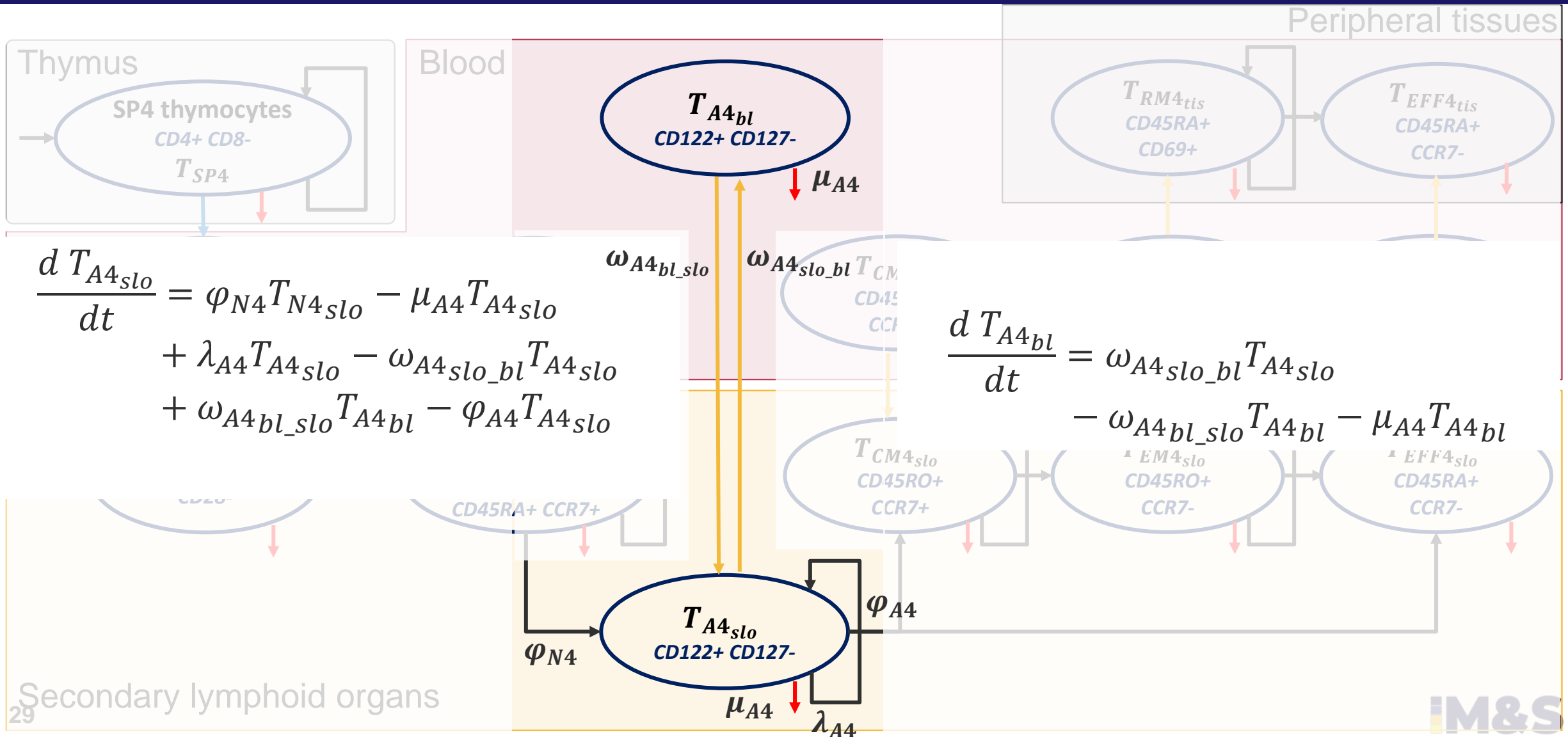
$$\frac{d T_{N4_{slo}}}{dt} = \varphi_{RTE4} T_{RTE4_{slo}} - \mu_{N4} T_{N4_{slo}} + \lambda_{N4} T_{N4_{slo}} - \omega_{N4_{slo_{bl}}} T_{N4_{slo}} + \omega_{N4_{bl_{slo}}} T_{N4_{bl}} - \varphi_{N4} T_{N4_{slo}}$$



$$\frac{d T_{N4_{bl}}}{dt} = \omega_{N4_{slo_{bl}}} T_{N4_{slo}} - \omega_{N4_{bl_{slo}}} T_{N4_{bl}} - \mu_{N4} T_{N4_{bl}}$$

Secondary lymphoid organs

Схема математической модели динамики CD4+ Т-клеток



Secondary lymphoid organs

Схема математической модели динамики CD4+ Т-клеток

$$\frac{d T_{CM4_{slo}}}{dt}$$

$$= f_4 \varphi_{A4} T_{A4_{slo}} - \mu_{CM4} T_{CM4_{slo}} + \lambda_{CM4} T_{CM4_{slo}} - \omega_{CM4_{slo}_{bl}} T_{CM4_{slo}} + \omega_{CM4_{bl}_{slo}} T_{CM4_{bl}} - \varphi_{CM4} T_{CM4_{slo}}$$

$$\frac{d T_{CM4_{bl}}}{dt}$$

$$= \omega_{CM4_{slo}_{bl}} T_{CM4_{slo}} - \omega_{CM4_{bl}_{slo}} T_{A4_{bl}} - \mu_{A4} T_{A4_{bl}}$$

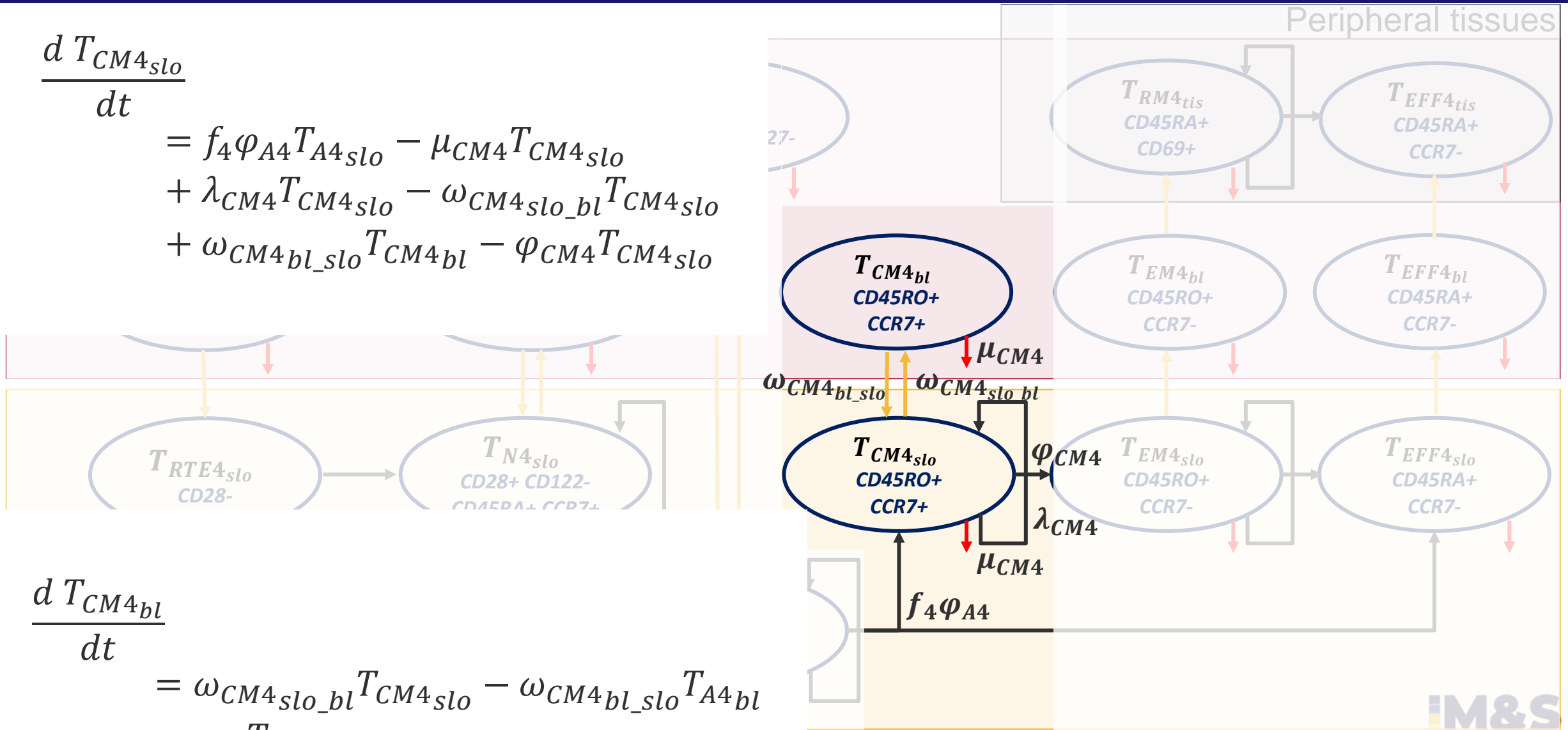


Схема математической модели динамики CD4+ Т-клеток

$$\frac{dT_{EM4slo}}{dt} = \varphi_{CM4} T_{CM4slo} - \mu_{EM4} T_{EM4slo} + \lambda_{EM4} T_{EM4slo} - \omega_{EM4slo_bl} T_{EM4slo} - \varphi_{EM4} T_{EM4slo}$$

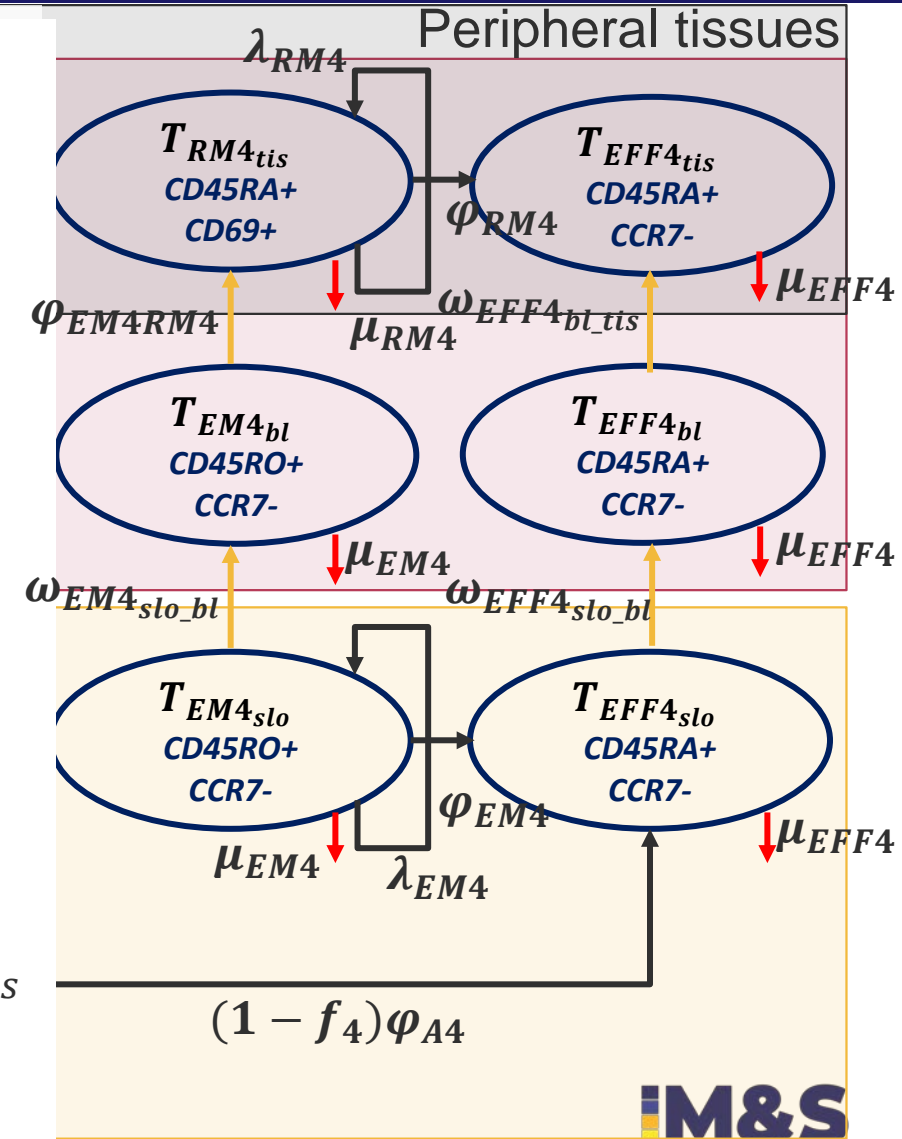
$$\frac{dT_{EM4bl}}{dt} = \omega_{EM4slo_bl} T_{EM4slo} - \varphi_{EM4RM4} T_{EM4bl} - \mu_{EM4} T_{EM4bl}$$

$$\frac{dT_{EFF4slo}}{dt} = \varphi_{EM4} T_{EM4slo} + (1 - f_4) \varphi_{A4} T_{A4slo} - \mu_{EFF4} T_{EFF4slo} - \omega_{EFF4slo_bl} T_{EFF4slo}$$

$$\frac{dT_{EFF4bl}}{dt} = \omega_{EFF4slo_bl} T_{EFF4slo} - \mu_{EFF4} T_{EFF4bl} - \omega_{EFF4bl_tis} T_{EFF4bl}$$

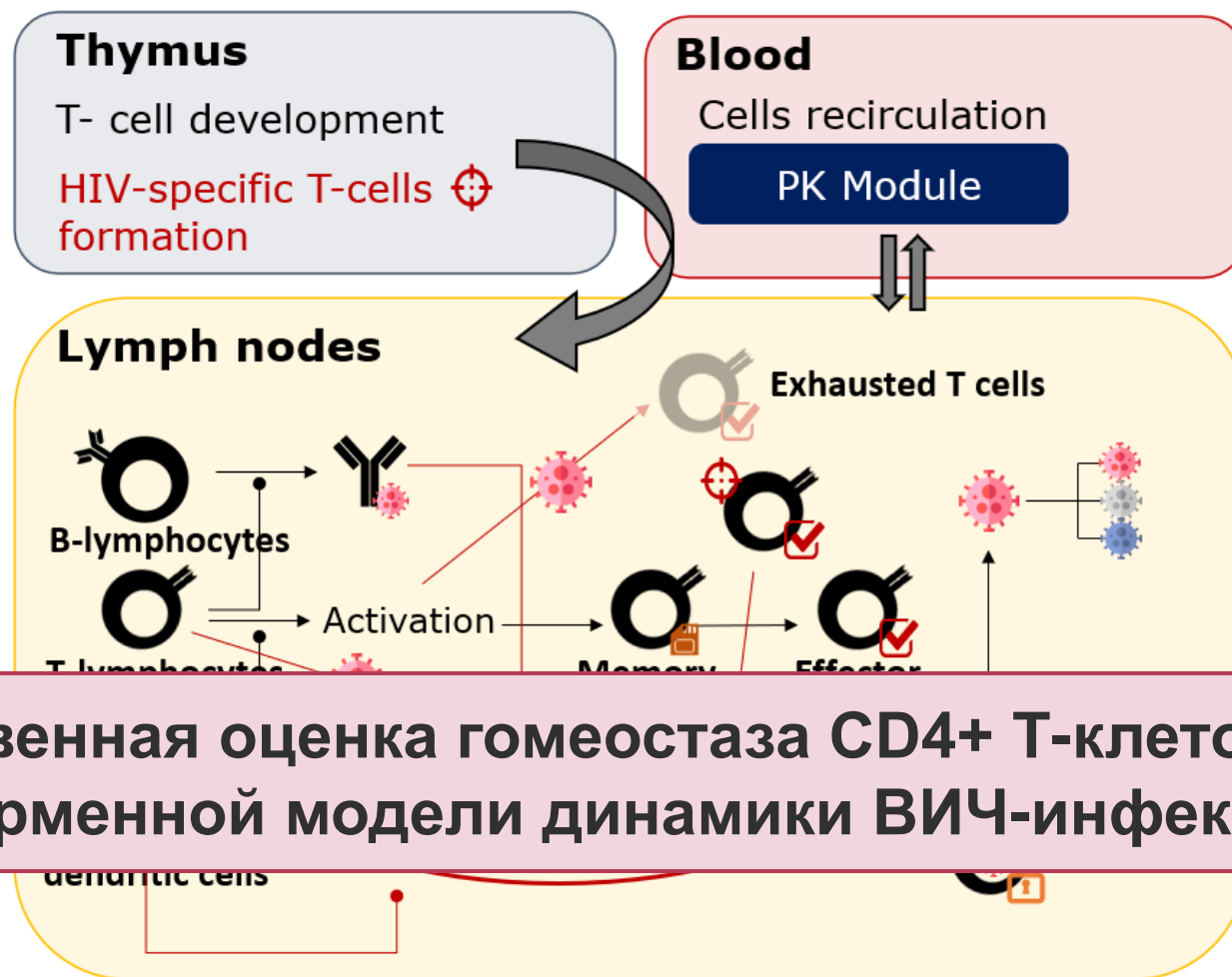
$$\frac{dT_{RM4tis}}{dt} = \varphi_{EM4RM4} T_{EM4bl} - \mu_{RM4} T_{RM4tis} - \varphi_{RM4} T_{RM4tis} + \lambda_{RM4} T_{RM4tis}$$

$$\frac{dT_{EFF4tis}}{dt} = \varphi_{RM4} T_{RM4tis} - \mu_{EFF4} T_{EFF4tis} + \omega_{EFF4bl_tis} T_{EFF4bl}$$



Глобальная цель – создать платформенную модель динамики ВИЧ-инфекции

Концептуальная схема системной модели динамики ВИЧ-инфекции



Количественная оценка гомеостаза CD4+ Т-клеток для платформенной модели динамики ВИЧ-инфекции