



Киреев Борис
Владимирович

Механика и математическое
моделирование

1 курс

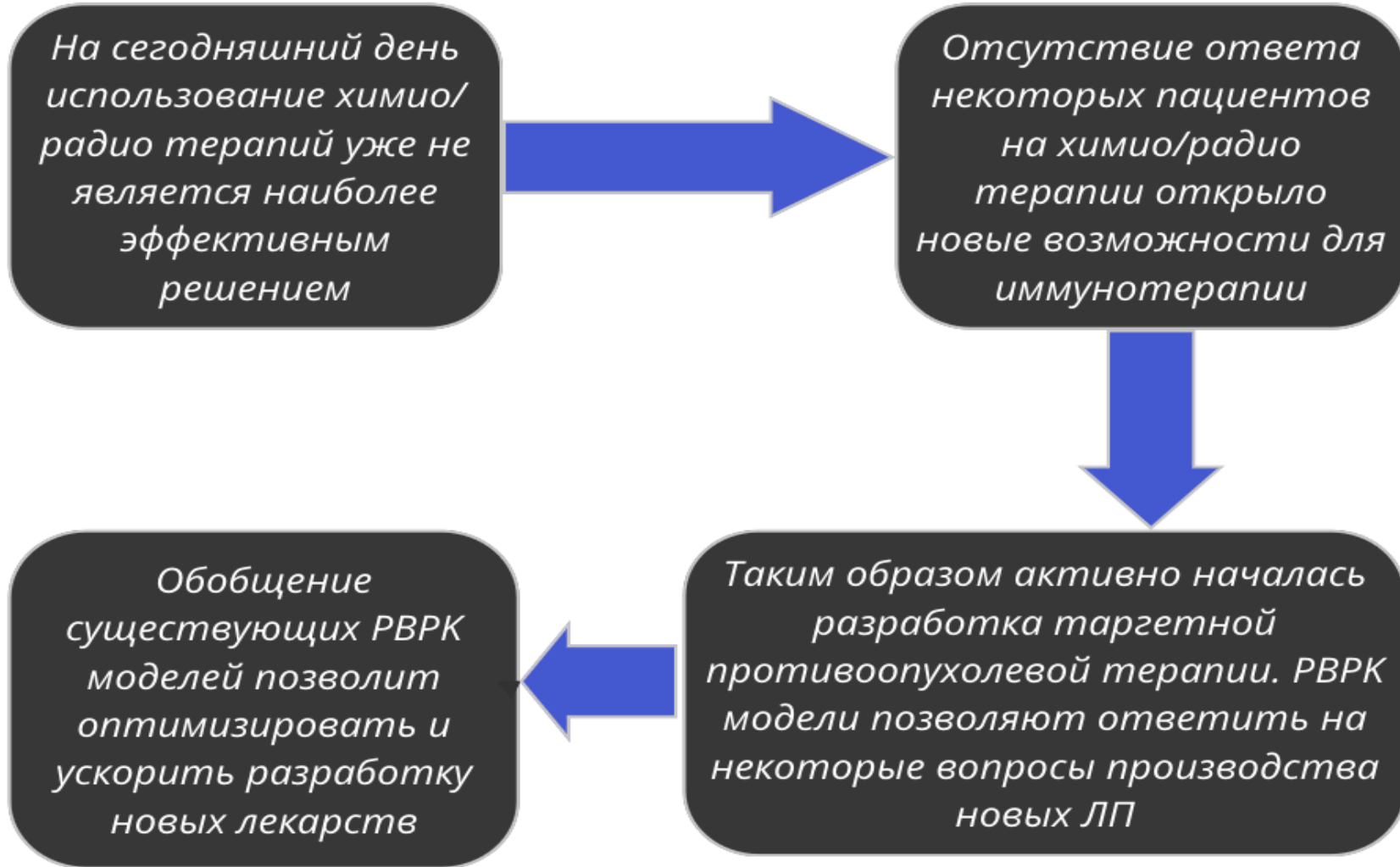
Построение математической модели ингибиторов контрольных точек для мыши и человека.

Сеченовский университет

Научный руководитель: Никитич Антонина Алексеевна



Цель и задачи

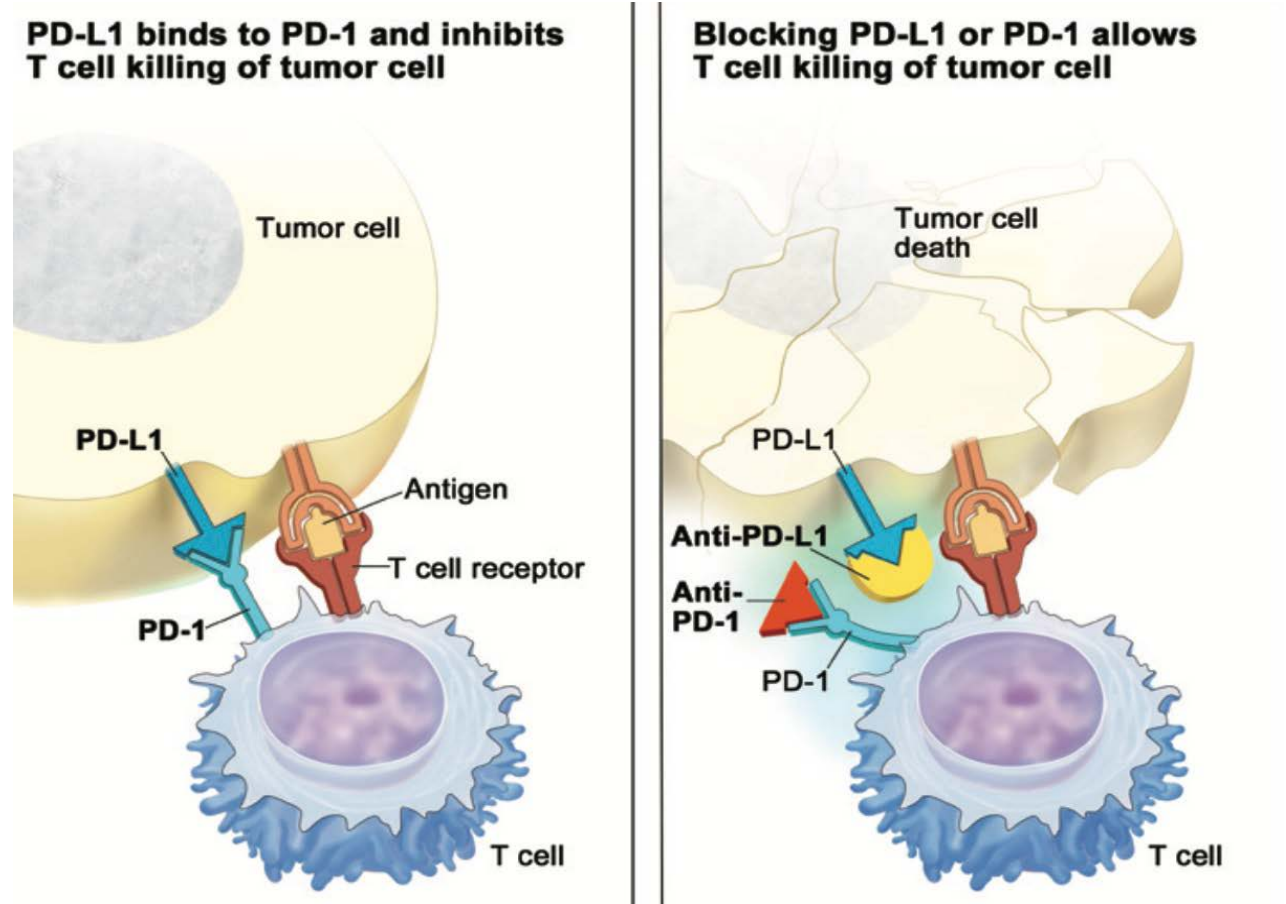


Цель и задачи



Механизм действия

- PD-1 располагаются на активированных клетках иммунитета.
- При связывании молекулы PD-L1 опухолевой клетки с рецептором PD-1 Т-лимфоцита происходит угнетение активности Т-клеток.
- Лекарственный препарат связывается с рецептором PD-1 и клетка продолжает проявлять противоопухолевую активность.





Одобрённые aPD-1/aPD-L1 антитела

Название	Мишень	Дата регистрации	Регулятор
Ниволумаб	PD-1	2014	Министерство здравоохранения РФ/ FDA
Пембролизумаб	PD-1	2014	Министерство здравоохранения РФ/ FDA
Атезолизумаб	PD-L1	2016	FDA
Авелумаб	PD-L1	2017	FDA
Дюрвалумаб	PD-L1	2017	FDA
Семиплимаб	PD-1	2018	FDA
Достарлимаб	PD-1	2021	FDA
Ретифанлимаб	PD-1	2023	FDA
Пролголимаб	PD-1	2020	Министерство здравоохранения РФ/ FDA

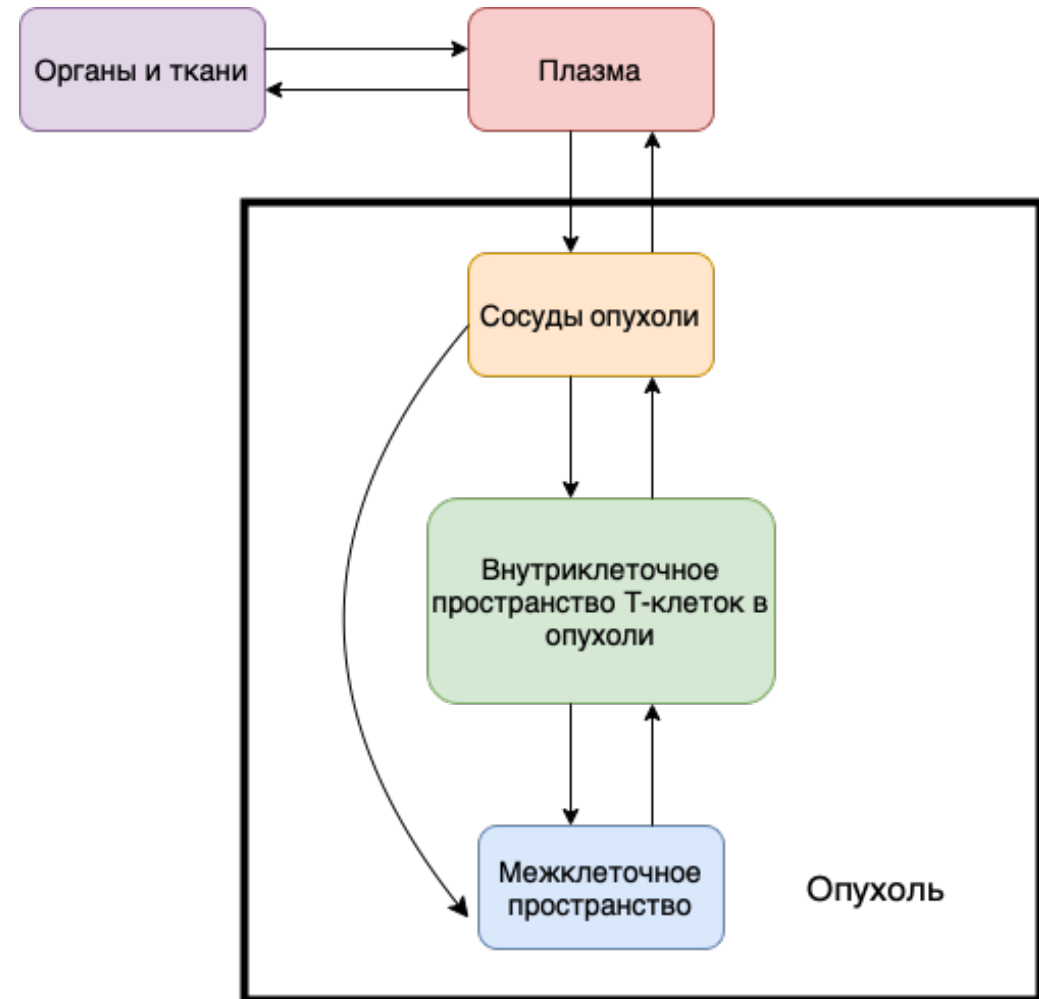
Воспроизведение модели

- Воспроизведение модели A Lindauer производилось в программных пакетах Rxode и Monolix.
- Оценка параметров модели осуществлялась с помощью алгоритма Нелдера-Мида
- Численное решение системы дифференциальных уравнений выполнялось с помощью методов: формула дифференцирования назад (BDF) и метода Адамса



Структура модели A Lindauer

- Математическая модель включает в себя 11 ОДУ и 32 параметра.
- Константы связывания антитела были взяты из литературных источников
- Параметры фармакокинетики обобщаемого антитела были оценены в программе Monolix
- Модель включает в себя 5 компартментов: периферический компартмент, центральный компартмент, сосуды, эндосомальное пространство, интерстициальное пространство



Система ОДУ:

Концентрация в центральном компартменте:

$$V_1 * \frac{dC_1}{dt} = -K * (C_1 * V_1) - \frac{V_{max}}{K_M + C_1} * (C_1) - PLQ * C_1 + PLQ * C_{vs} - K_{12} * (C_1 * V_1) + K_{21} * (C_2 * V_2) - K_{onPD1} * (C_{PD1_b} - PD1_b) + K_{offPD1} * PD1_b * V_1$$

Концентрация в периферическом компартменте:

$$V_2 * \frac{dC_2}{dt} = K_{12} * (C_1 * V_1) - K_{21} * (C_2 * V_2)$$

Концентрация в сосудистом компартменте:

$$V_{vs} * \frac{dC_{vs}}{dt} = (PLQ * C_1) - ((PLQ - L) * C_{vs}) - ((1 - v_{ref}) * L * C_{vs}) - (CL_{up} * C_{vs}) + (CL_{up} * FR * C_e_b)$$

Внутриклеточная концентрация несвязанного антитела:

$$\frac{dC_{ub}}{dt} = \left(\frac{CL_{up}}{V_{es}} * (C_{vs} + C_{is}) \right) - K_{onFcRn} * C_{e_{ub}} * FcRn + K_{offFcRn} * C_{e_b} - K_{deg} * C_{e_{ub}}$$

Внутриклеточный комплекс антитело-FcRn:

$$\frac{dC_b}{dt} = - \left(\frac{CL_{up}}{V_{es}} * C_{vs} \right) + K_{onFcRn} * C_{e_{ub}} * FcRn - K_{offFcRn} * C_{e_b}$$

Внутриклеточный FcRn:

$$\frac{dFcRn}{dt} = \left(\frac{CL_{up}}{V_{es}} * C_{vs} \right) - K_{onFcRn} * C_{e_{ub}} * FcRn + K_{offFcRn} * C_{e_b}$$



Система ОДУ:

Концентрация антитела в интерстиции:

$$V_{is} * \frac{dC_{is}}{dt} = ((1 - v_{ref}) * L * C_{vs}) - ((1 - v_{ref}) * L * C_{is}) - (Cl_{up} * C_{is}) + (Cl_{up} * (1 - FR) * C_{eb}) - K_{onPD1} * (C_{is} * V_{is}) * (C_{PD1_t} - PD1_t) + K_{offPD1} * PD1_t * V_{is}$$

Комплекс антитело-рецептор в опухоли:

$$\frac{dPD1_t}{dt} = K_{onPD1} * C_{is} * (C_{PD1_t} - PD1_t) - K_{offPD1} * PD1_t - K_{degPD1} * PD1_t$$

Комплекс антитело-рецептор в плазме:

$$\frac{dPD1_b}{dt} = K_{onPD1} * C_1 * (C_{PD1_b} - PD1_b) - K_{offPD1} * PD1_b - K_{degPD1} * PD1_b$$

Динамика PD-1 в опухоли:

$$\frac{dMPD1_t}{dt} = k_{in} * \left(1 + E_{maxtp} * \frac{PD1_t}{EC_{50tp} + PD1_t} \right) - k_{out} * MPD1_t$$

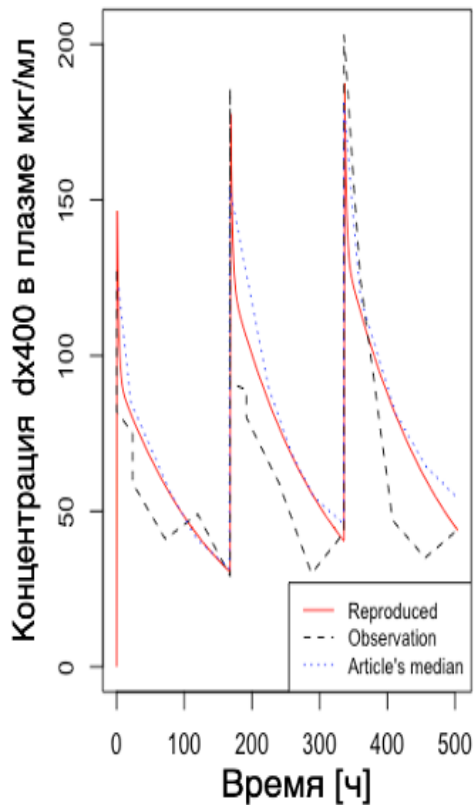
Объем опухоли:

$$\frac{dTV}{dt} = L_0 * \frac{TV}{\left(1 + \left(\frac{L_0}{L_1} * TV \right)^{PSI} \right)^{\frac{1}{PSI}}} - DE * TV$$

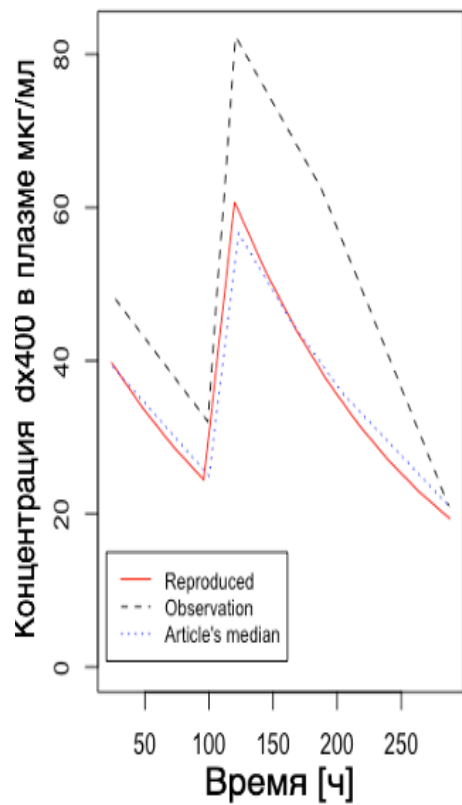


Результаты воспроизведения ФК мышцы

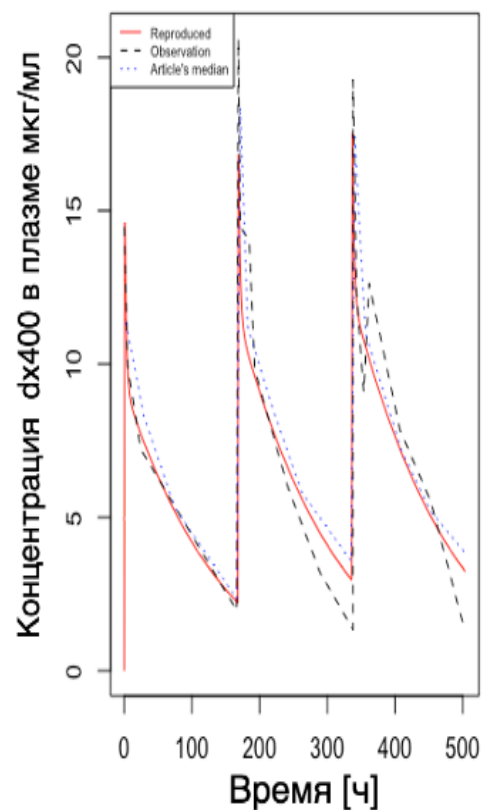
Доза: 10 мг/кг



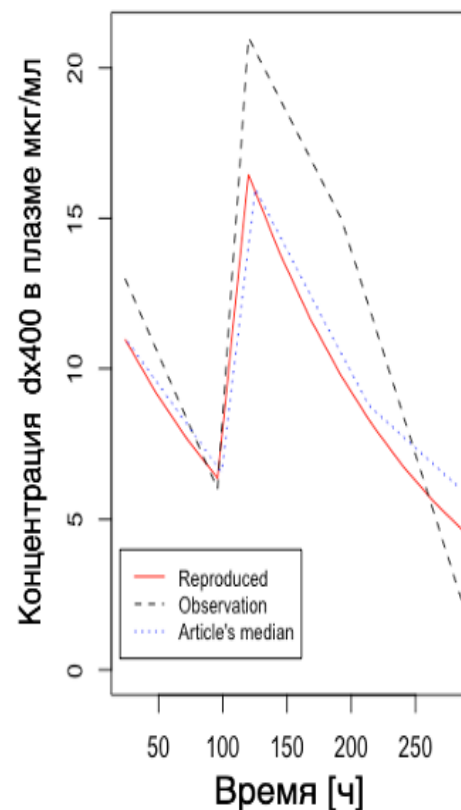
Доза: 5 мг/кг



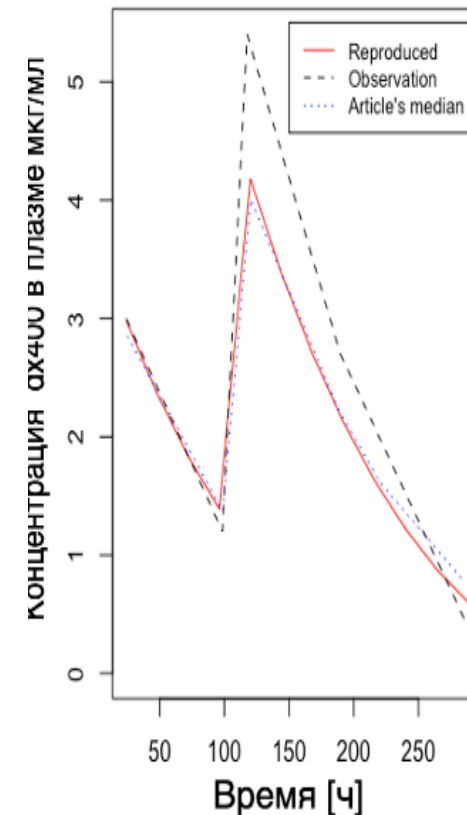
Доза: 3 мг/кг



Доза: 1.4 мг/кг



Доза: 0.4 мг/кг

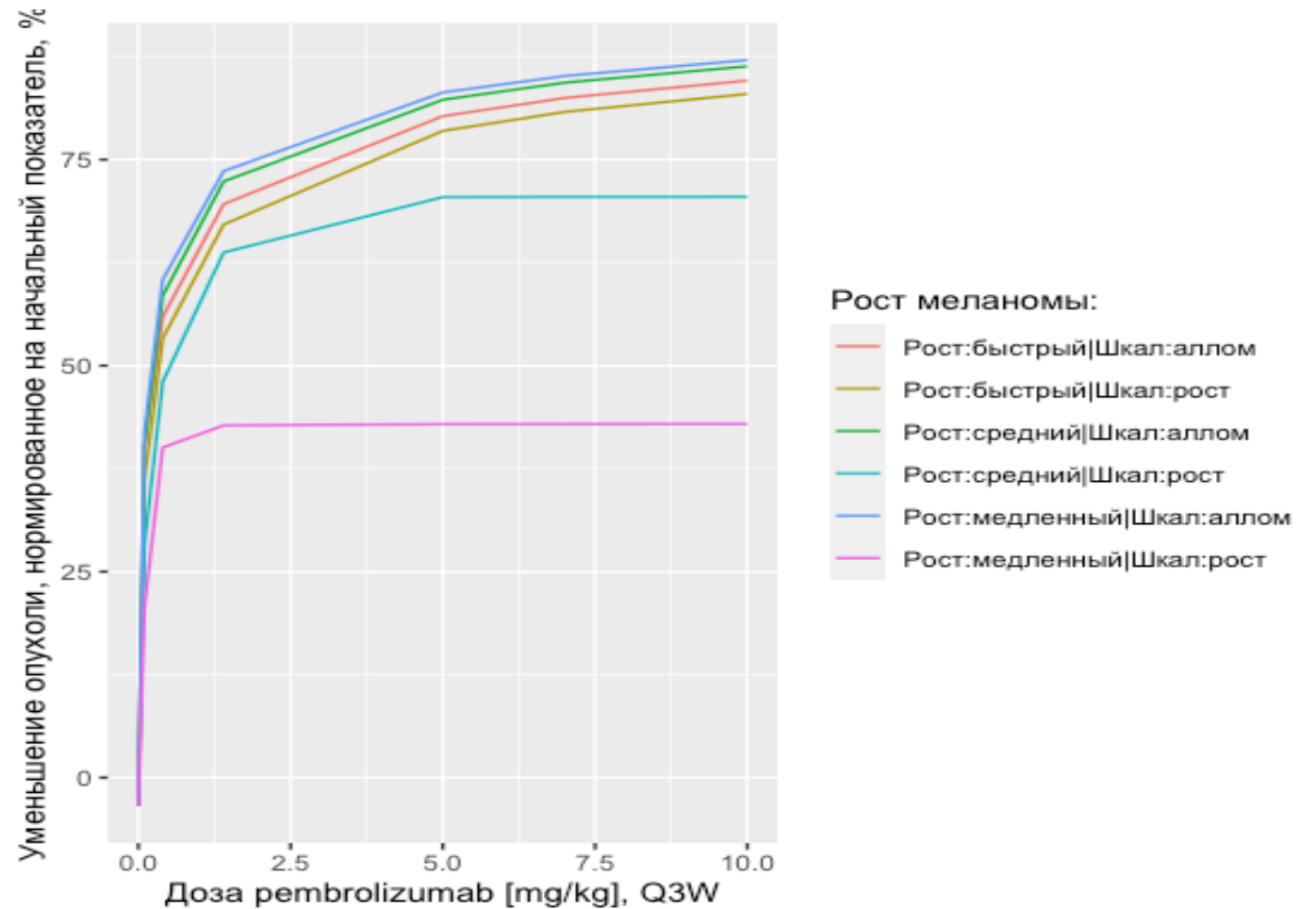


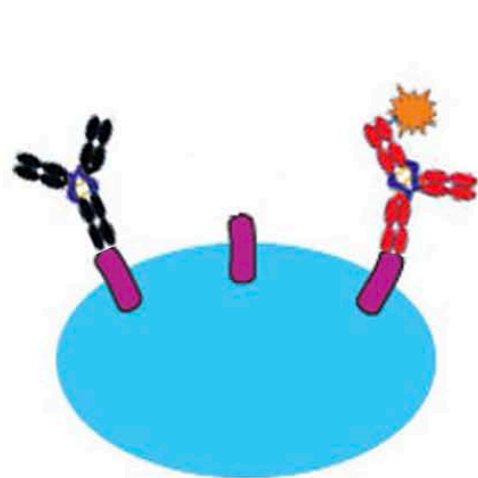
Препарат: dx400, мышь

- Медиана из статьи
- Наблюдения
- Воспроизведение

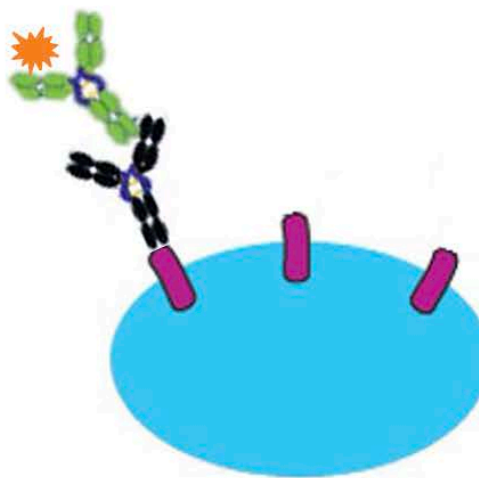
Уменьшение диаметра опухоли человека

- Численная реализация эксперимента по изменению диаметра опухоли в процентах.
- Режим дозирования Q3W - каждые три недели.
- Видно, что на 2-3 мг/кг эффект выходит на плато.

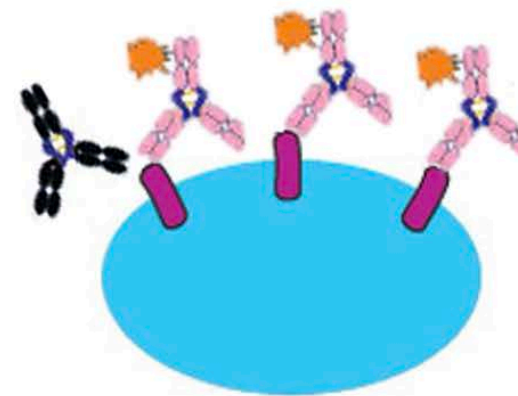




Free



Occupied



Total

$$RO\% = \left(1 - \frac{R_{free}}{R_{predose}} \right)$$

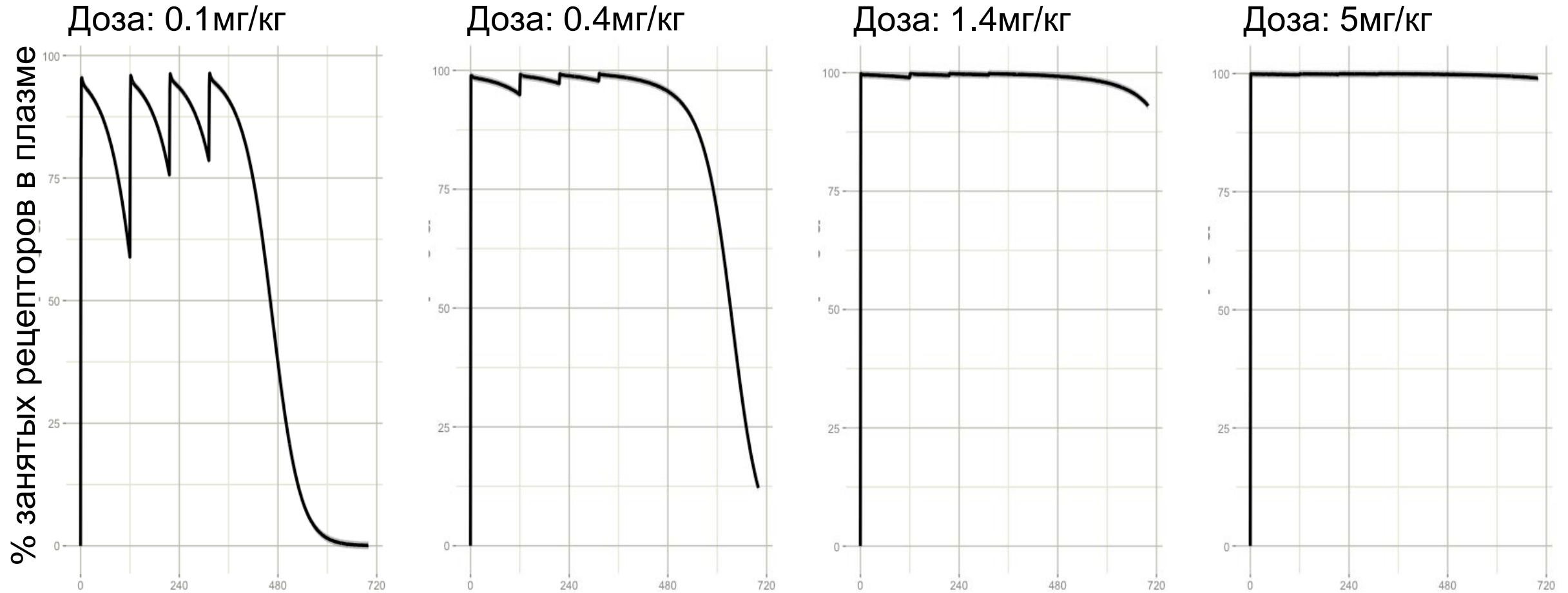
$$RO\% = \left(1 - \frac{R_{free}}{R_{total}} \right)$$

$$RO\% = \left(1 - \frac{R_{bound}}{R_{total}} \right)$$

$$RO\% = \left(1 - \frac{R_{bound}}{R_{total}} \right)$$



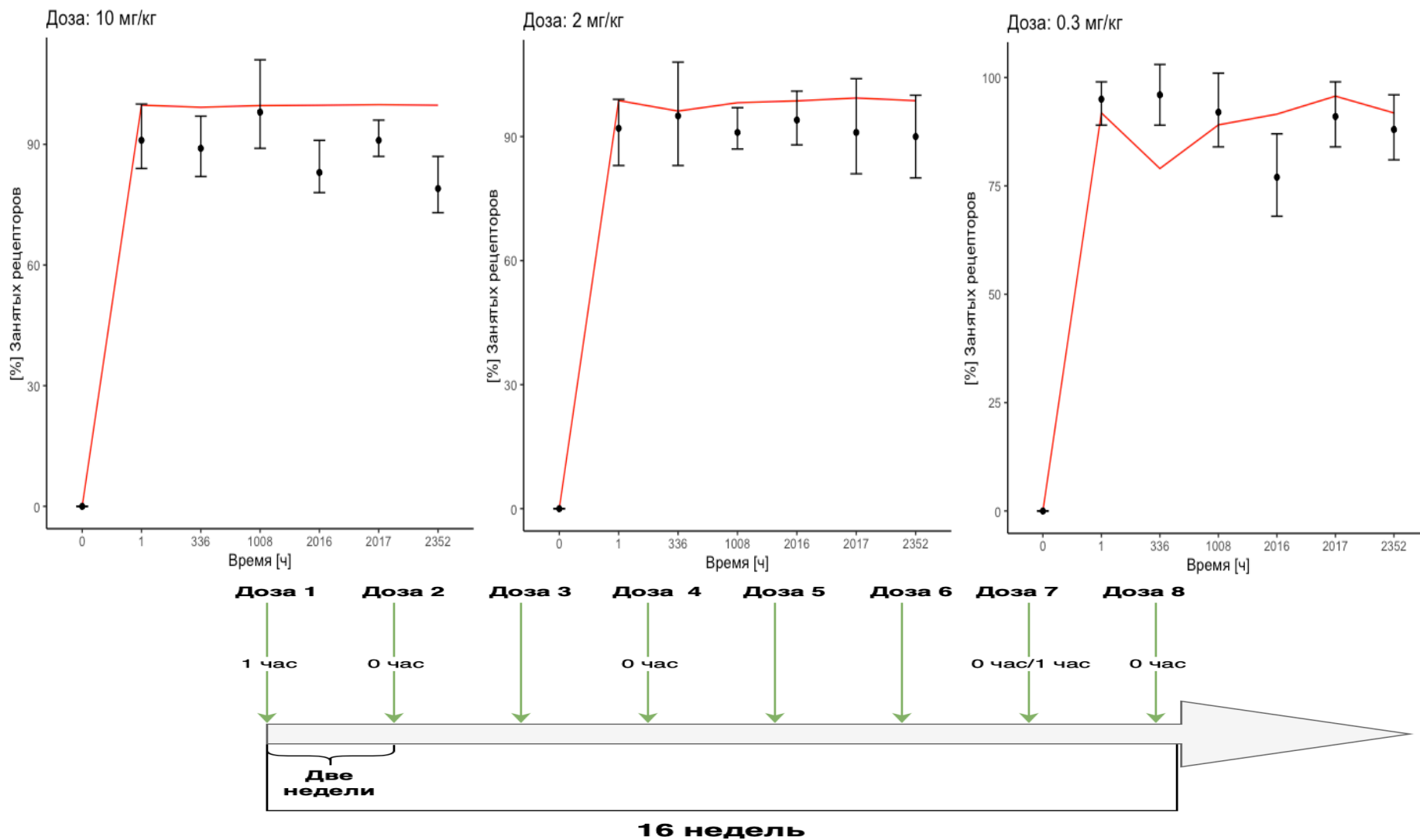
Процент занятых рецепторов в плазме мыши



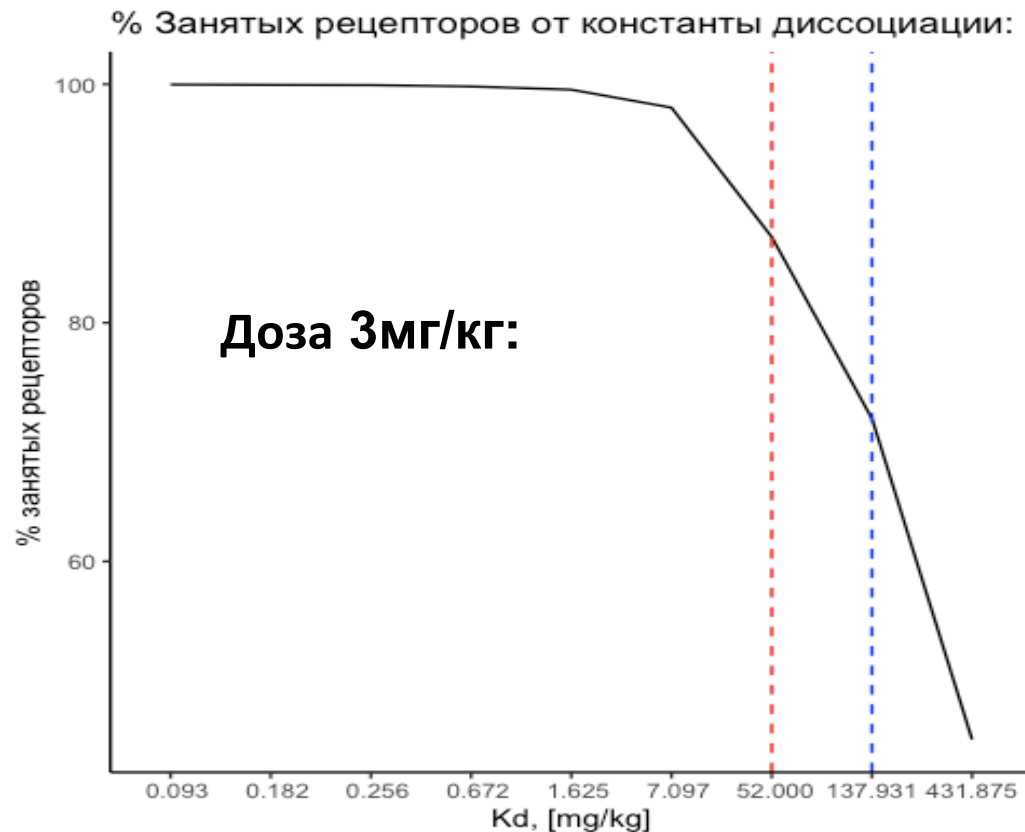
Препарат: dx400, мышь

Обобщение модели

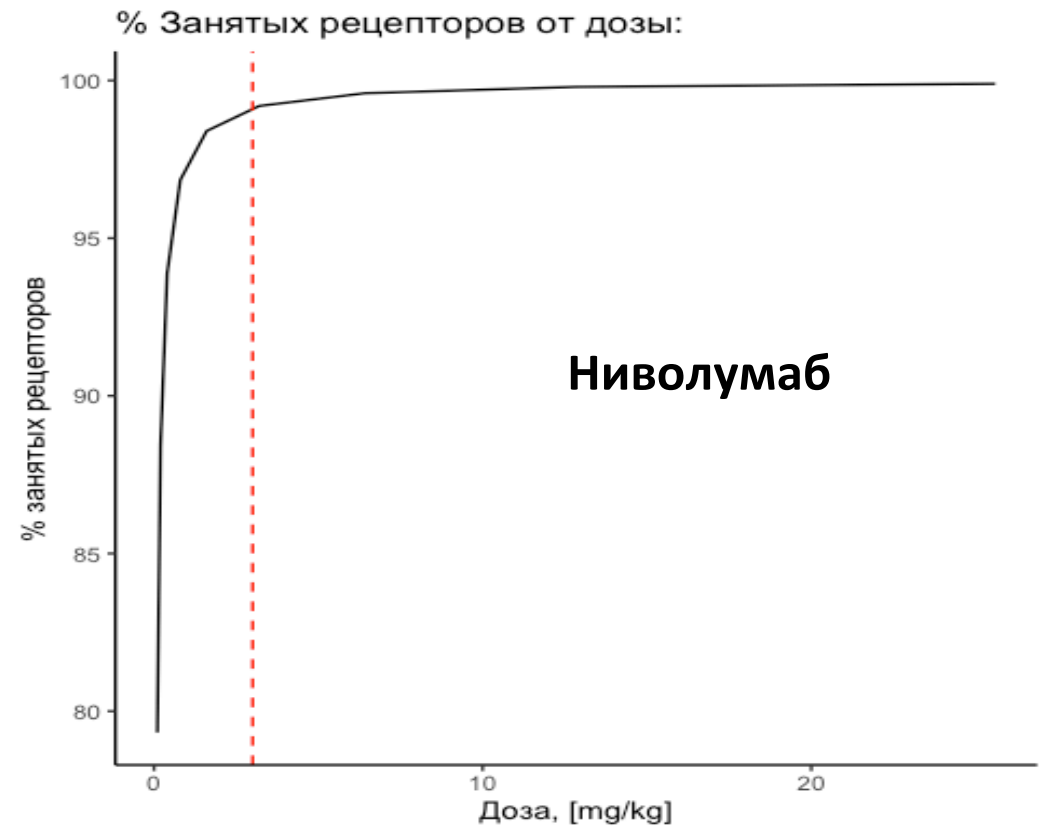
- Ниволумаб вводился пациентам каждые две недели в течении 8 недель.
- Измерения проводились в конце двухнедельного периода и через час после дозирования.
- Результаты моделирования брались в соответствующих временных точках.



Численные эксперименты для Ниволумаба



Режим дозирования: каждые две недели, кол-во доз - 8



Режим дозирования: каждые две недели, кол-во доз - 8

Ограничения модели

- Обобщение предполагает одинаковые константы деградации комплекса лекарство-мишень.
- Концентрация рецепторов PD-1 в крови и тканях на момент создания модели неизвестна, поэтому необходимо было сделать предположение о количестве рецепторов PD-1 на Т-клетках.
- Модель не учитывает динамику рецепторов (интернализацию/деградацию)
- Предполагается, что динамика мишени, включая влияние пролиферации Т-клеток на экспрессию мишени, одинакова у людей и мышей.

Выводы

- Математическая модель была воспроизведена и применялась для численного эксперимента обобщаемого препарата Ниволумаб.
- Результат обобщения показывает, что модель описывает процент занятых рецепторов в плазме для Ниволумаба и может использоваться для других anti-PD-1 антител
- Численный эксперимент зависимости процента занятых рецепторов от дозы и от константы диссоциации позволяют определить оптимальные значения K_d создаваемого препарата и эффективность связывания препарата с мишенью

