



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

ИВМ РАН
31 октября 2024

Математическое моделирование аутоиммунных заболеваний: от теории к клиническому применению

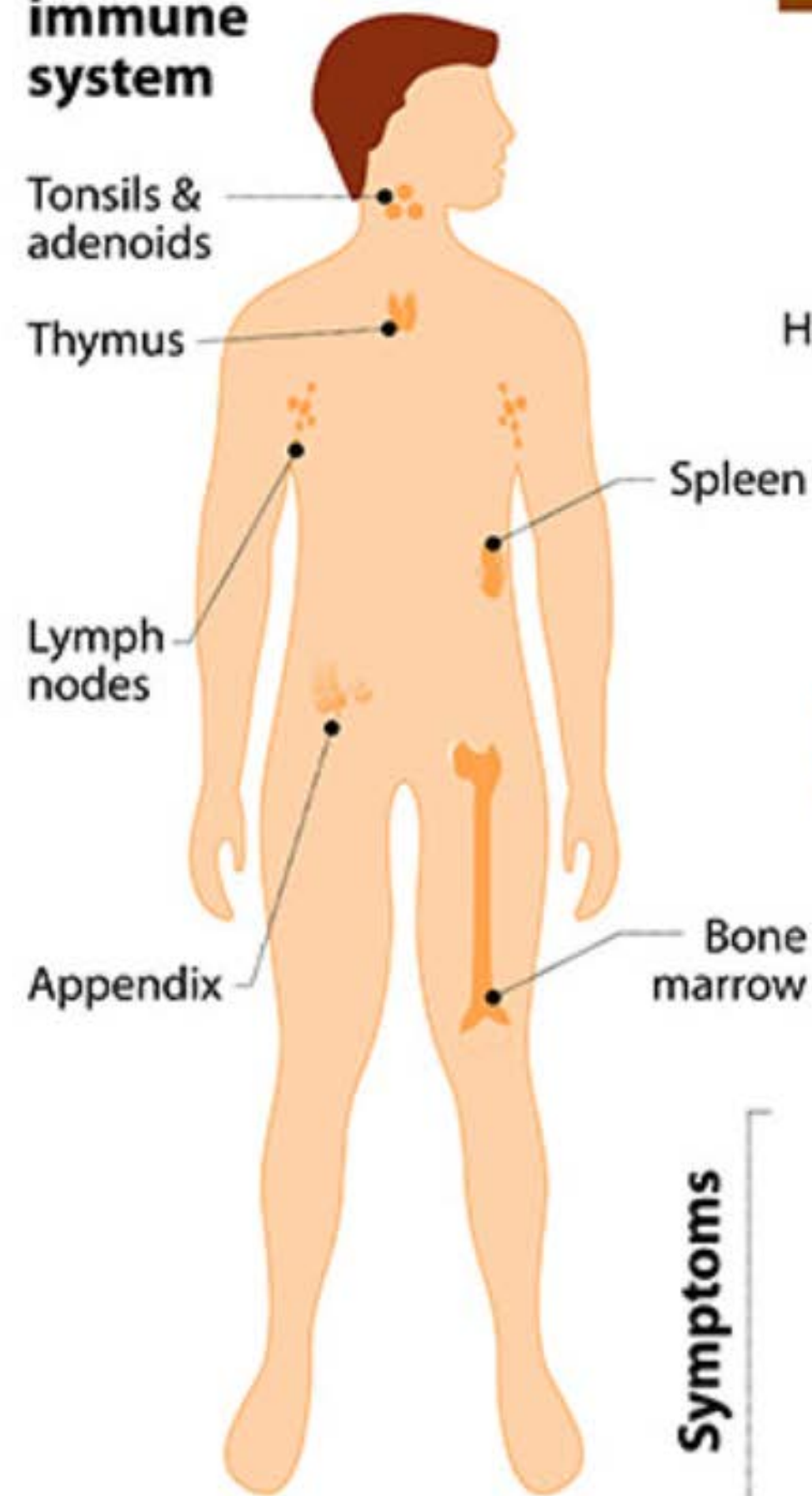
Угольков Ярослав, Никитич Антонина, Леон Кристина, Хельмлингер
Габриэль, Песков Кирилл, Соколов Виктор и Волкова Алина

Работа выполнена при поддержке
гранта РФФ 23-71-10051

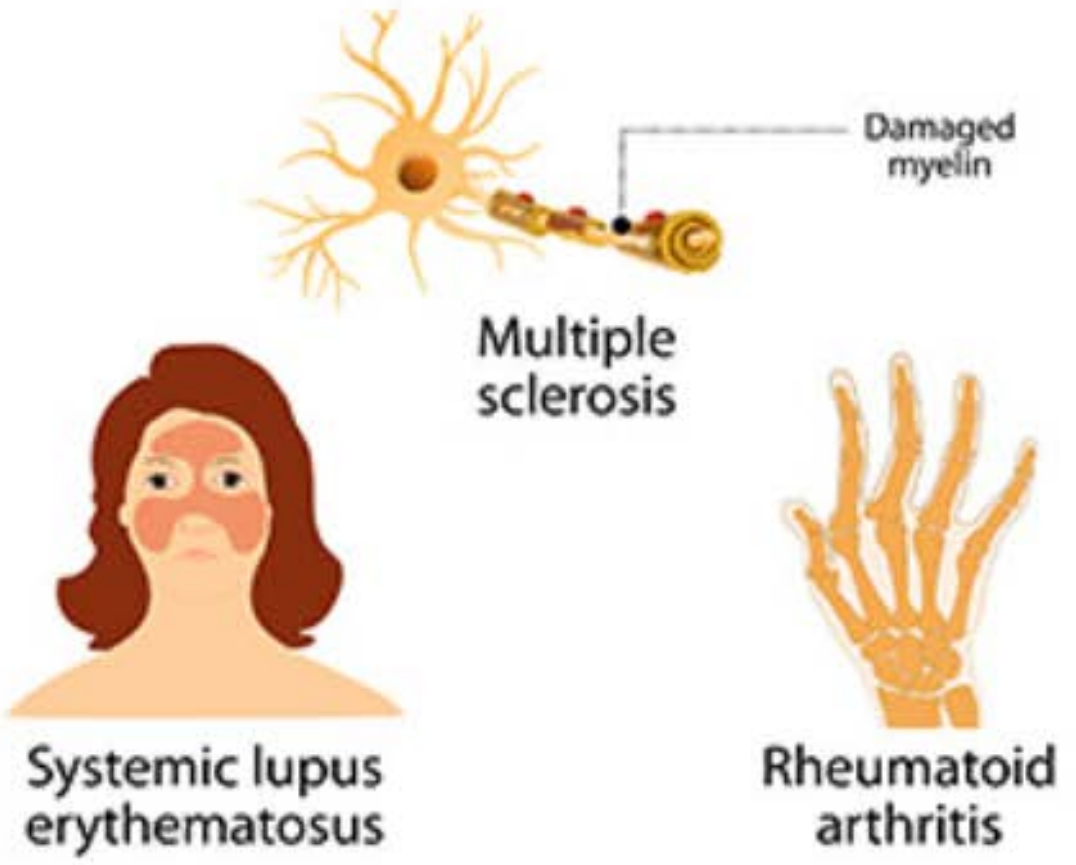


Аутоиммунные заболевания: когда защитник становится агрессором

Organs of the immune system



Autoimmune disease



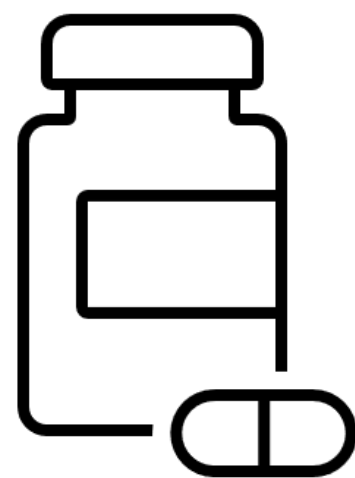
Symptoms



- Аутоиммунные заболевания (АЗ) — это сложные патологии, возникающие в результате иммунной реакции на здоровые ткани.
- Около 10% мирового населения страдает от АЗ (63,9% женщин, 36,1% мужчин).
- В патогенезе АЗ факторы окружающей среды и генетическая предрасположенность играют большую роль.

Нереализованные потребности в лечении аутоиммунных заболеваний

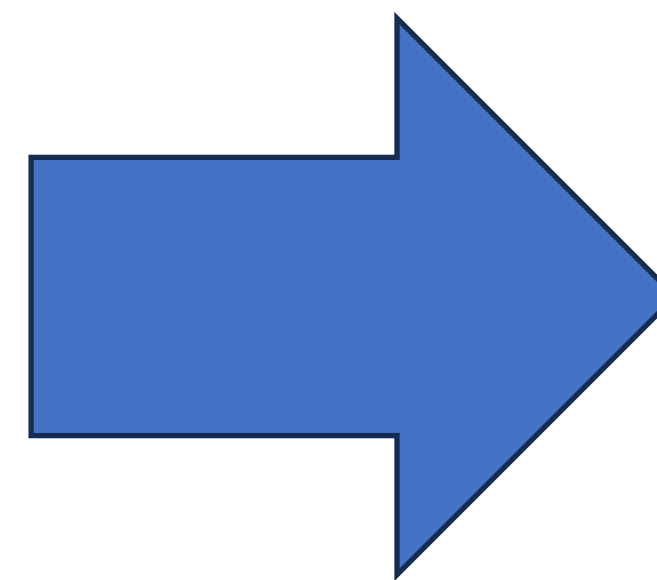
Стандарт лечения



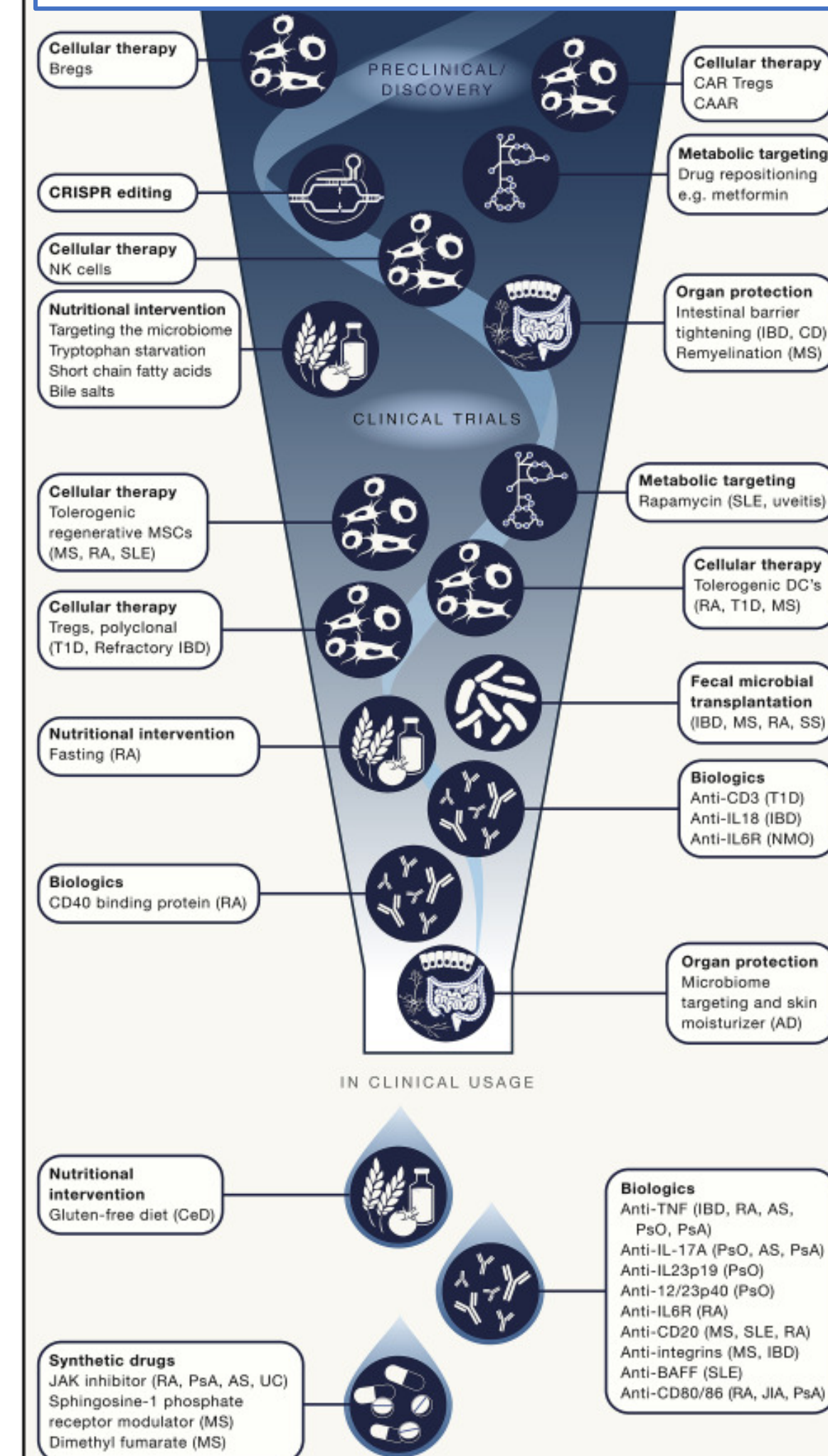
- Нестероидные противовоспалительные средства
- Кортикостероиды
- Иммунодепрессанты

50%

**пациентов не достигают
значимого улучшения**



Таргетная терапия



Fugger et al., 2020

Цель

Сведение воедино существующего количественного знания об аутоиммунных процессах и определения приоритетных путей развития математического моделирования в этой области.

Задачи

- Определить все механистические математические модели, имеющие отношение к аутоиммунным заболеваниям
- Классифицировать модели по заболеваниям, по математическим методам и по связанным данным
- Определить, какие иммунные компоненты описывают эти модели

Структура запроса в PubMed

Аутоиммунные процессы и 189 аутоиммунных заболеваний

Механистические математические модели

Критерии исключения: типы публикаций, болезни животных.

OR

OR

OR

AND

NOT

Результаты поиска PubMed, 500 статей

((autoimmune diseases*[Title/Abstract]) OR (autoimmun*[Title/Abstract]) OR (autoinflammatory[Title/Abstract]) OR (Acquired aplastic anemia[Title/Abstract]) OR (Acquired hemophilia[Title/Abstract]) OR (Acromegaly[Title/Abstract]) OR (Addison's disease[Title/Abstract]) OR (Agammaglobulinemia[Title/Abstract]) OR (Alopecia areata[Title/Abstract]) OR (Ankylosing Spondylitis[Title/Abstract]) OR (Anti-NMDA receptor encephalitis[Title/Abstract]) OR (Antiphospholipid syndrome [Title/Abstract]) OR (Arteriosclerosis[Title/Abstract]) OR (Asherson's syndrome[Title/Abstract]) OR (Atopic Dermatitis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune Addison's disease [Title/Abstract]) OR (Autoimmune autonomic ganglionopathy [Title/Abstract]) OR (Autoimmune encephalitis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune gastritis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune hemolytic anemia[Title/Abstract]) OR (Autoimmune hepatitis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune hyperlipidemia[Title/Abstract]) OR (autoimmune hypophysitis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune inner ear disease [Title/Abstract]) OR (Autoimmune lymphoproliferative syndrome [Title/Abstract]) OR (Autoimmune myelofibrosis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune myocarditis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune oophoritis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune pancreatitis [Title/Abstract]) OR (Autoimmune polyglandular syndromes[Title/Abstract]) OR (Autoimmune progesterone dermatitis[Title/Abstract]) OR (Autoimmune retinopathy [Title/Abstract]) OR (Autoimmune sudden sensorineural hearing loss [Title/Abstract]) OR (autoimmune thrombocytopenic purpura [Title/Abstract]) OR (autoimmune thyroiditis [Title/Abstract]) OR (Balo disease[Title/Abstract]) OR (Behçet's disease[Title/Abstract]) OR (Behcet's disease[Title/Abstract]) OR (Berger's disease [Title/Abstract]) OR (Birdshot chorioretinopathy [Title/Abstract]) OR (Bullous pemphigoid[Title/Abstract]) OR (Castleman disease[Title/Abstract]) OR (catastrophic antiphospholipid syndrome [Title/Abstract]) OR (Celiac disease[Title/Abstract]) OR (Chagas disease[Title/Abstract]) OR (Chronic active hepatitis [Title/Abstract]) OR (Chronic autoimmune urticaria[Title/Abstract]) OR (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy [Title/Abstract]) OR (chronic lymphocytic thyroiditis [Title/Abstract]) OR (Churg-Strauss syndrome[Title/Abstract]) OR (Coeliac[Title/Abstract]) OR (Cogan's syndrome[Title/Abstract]) OR (Cold agglutinin disease[Title/Abstract]) OR (Complex regional pain syndrome [Title/Abstract]) OR (CREST syndrome[Title/Abstract]) OR (Crohn's disease [Title/Abstract]) OR (Cronkhite-Canada syndrome [Title/Abstract]) OR (Cryptogenic organizing pneumonia [Title/Abstract]) OR (Dermatitis herpetiformis[Title/Abstract]) OR (Dermatomyositis[Title/Abstract]) OR (Devic's disease[Title/Abstract]) OR (Discoid lupus[Title/Abstract]) OR (Dressler's syndrome [Title/Abstract]) OR (Eczema[Title/Abstract]) OR (Endometriosis[Title/Abstract]) OR (Eosinophilic esophagitis[Title/Abstract]) OR (Eosinophilic fasciitis[Title/Abstract]) OR (Erythema nodosum[Title/Abstract]) OR (Essential mixed cryoglobulinemia[Title/Abstract]) OR (Evans syndrome[Title/Abstract]) OR (Fibrosing alveolitis[Title/Abstract]) OR (Giant cell arteritis[Title/Abstract]) OR (Giant Cell Myocarditis[Title/Abstract]) OR (Glomerulonephritis[Title/Abstract]) OR (Goodpasture's syndrome[Title/Abstract]) OR (Granulomatosis with polyangiitis [Title/Abstract]) OR (Graves disease[Title/Abstract]) OR (Guillain-Barré syndrome [Title/Abstract]) OR (Hashimoto thyroiditis[Title/Abstract]) OR (Hemifacial atrophy [Title/Abstract]) OR (Henoch-Schönlein purpura[Title/Abstract]) OR (Hidradenitis suppurativa[Title/Abstract]) OR (Horton's disease [Title/Abstract]) OR (Hurst's disease[Title/Abstract]) OR (Hypogammaglobulinemia[Title/Abstract]) OR (Idiopathic pulmonary fibrosis [Title/Abstract]) OR (Idiopathic thrombocytopenia purpura[Title/Abstract]) OR (IgA nephropathy [Title/Abstract]) OR (IgA vasculitis [Title/Abstract]) OR (Henoch Schönlein purpura [Title/Abstract]) OR (IgG4-related sclerosing disease [Title/Abstract]) OR (Immune thrombocytopenia [Title/Abstract]) OR (Immune-mediated necrotizing myopathy [Title/Abstract]) OR (Inclusion body myositis[Title/Abstract]) OR (Inflammatory bowel disease[Title/Abstract]) OR (Interstitial cystitis[Title/Abstract]) OR (Juvenile idiopathic arthritis [Title/Abstract]) OR (Kawasaki disease[Title/Abstract]) OR (Lambert-Eaton myasthenic syndrome [Title/Abstract]) OR (Leukocytoclastic vasculitis[Title/Abstract]) OR (Lichen planopilaris [Title/Abstract]) OR (Lichen planus [Title/Abstract]) OR (Lichen sclerosus[Title/Abstract]) OR (Ligneous conjunctivitis[Title/Abstract]) OR (linear IgA bullous dermatosis [Title/Abstract]) OR (Linear IgA disease [Title/Abstract]) OR (Lupus nephritis[Title/Abstract]) OR (Lymphocytic colitis[Title/Abstract]) OR (Ménière's disease[Title/Abstract]) OR (Microscopic polyangiitis [Title/Abstract]) OR (Mixed connective tissue disease [Title/Abstract]) OR (Mooren's ulcer[Title/Abstract]) OR (Mucha-Habermann disease[Title/Abstract]) OR (Multifocal motor neuropathy[Title/Abstract]) OR (Multiple sclerosis [Title/Abstract]) OR (Myalgic encephalomyelitis [Title/Abstract]) OR (Myasthenia gravis [Title/Abstract]) OR (Myocarditis[Title/Abstract]) OR (Myositis [Title/Abstract]) OR (Narcolepsy[Title/Abstract]) OR (Ocular cicatricial pemphigoid[Title/Abstract]) OR (Opsoclonus-myoclonus syndrome [Title/Abstract]) OR (Palindromic rheumatism[Title/Abstract]) OR (Palmoplantar Pustulosis[Title/Abstract]) OR (Paraneoplastic cerebellar degeneration[Title/Abstract]) OR (Paraneoplastic pemphigus[Title/Abstract]) OR (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [Title/Abstract]) OR (Parry-Romberg syndrome [Title/Abstract]) OR (Parsonage-Turner syndrome[Title/Abstract]) OR (Pemphigus foliaceus[Title/Abstract]) OR (Pemphigus gestationis[Title/Abstract]) OR (Pemphigus vulgaris[Title/Abstract]) OR (Peripheral uveitis[Title/Abstract]) OR (Pernicious anemia [Title/Abstract]) OR (POEMS syndrome[Title/Abstract]) OR (Polyarteritis nodosa[Title/Abstract]) OR (Polymyalgia rheumatica[Title/Abstract]) OR (Polymyositis[Title/Abstract]) OR (postpericardiotomy syndrome[Title/Abstract]) OR (Postural orthostatic tachycardia syndrome [Title/Abstract]) OR (primary biliary cholangitis[Title/Abstract]) OR (Primary biliary cirrhosis [Title/Abstract]) OR (Primary sclerosing cholangitis [Title/Abstract]) OR (Primary systemic vasculitisa [Title/Abstract]) OR (Progressive facial hemiatrophy[Title/Abstract]) OR (Psoriasis[Title/Abstract]) OR (Psoriatic arthritis[Title/Abstract]) OR (Pulmonary fibrosis[Title/Abstract]) OR (Pure red cell aplasia [Title/Abstract]) OR (Pyoderma gangrenosum[Title/Abstract]) OR (Rasmussen's encephalitis[Title/Abstract]) OR (Raynaud's syndrome[Title/Abstract]) OR (Reflex sympathetic dystrophy syndrome [Title/Abstract]) OR (Reiter's syndrome[Title/Abstract]) OR (Relapsing polychondritis[Title/Abstract]) OR (Restless leg syndrome [Title/Abstract]) OR (Rheumatic fever[Title/Abstract]) OR (Rheumatic fever and Rheumatic [Title/Abstract]) OR (Rheumatoid arthritis[Title/Abstract]) OR (Sarcoidosis[Title/Abstract]) OR (Schmidt syndrome[Title/Abstract]) OR (Scleritis[Title/Abstract]) OR (Scleroderma [Title/Abstract]) OR (Sclerosing Mesenteritis[Title/Abstract]) OR (Serpiginous choroidopathy[Title/Abstract]) OR (Sjögren's syndrome[Title/Abstract]) OR (Small fiber sensory neuropathy[Title/Abstract]) OR (Stiff person syndrome [Title/Abstract]) OR (Subacute bacterial endocarditis [Title/Abstract]) OR (Subacute cutaneous lupus[Title/Abstract]) OR (Susac syndrome[Title/Abstract]) OR (Sydenham's chorea[Title/Abstract]) OR (Sympathetic ophthalmia[Title/Abstract]) OR (Systemic lupus erythematosus[Title/Abstract]) OR (Systemic sclerosis[Title/Abstract]) OR (Takayasu's arteritis [Title/Abstract]) OR (temporal arteritis [Title/Abstract]) OR (Testicular autoimmunity [Title/Abstract]) OR (Thyroiditis [Title/Abstract]) OR (Tolosa-Hunt syndrome[Title/Abstract]) OR (Transverse myelitis [Title/Abstract]) OR (Tubulointerstitial nephritis uveitis syndrome [Title/Abstract]) OR (Type 1 diabetes[Title/Abstract]) OR (Ulcerative colitis [Title/Abstract]) OR (Undifferentiated connective tissue disease [Title/Abstract]) OR (Uveitis [Title/Abstract]) OR (Vasculitis[Title/Abstract]) OR (VEXAS Syndrome[Title/Abstract]) OR (Vitiligo[Title/Abstract]) OR (Vogt-Koyanagi-Harada syndrome [Title/Abstract]) OR (Wegener's granulomatosis[Title/Abstract]) OR (Willis-Ekbom disease[Title/Abstract])) AND ((((mathematical model*[Title/Abstract]) OR (computational model[Title/Abstract]) OR (kinetic model[Title/Abstract])) AND ((mechanistic* [Title/Abstract]) OR (system*[Title/Abstract]) OR (dynamic*[Title/Abstract]) OR (progress* [Title/Abstract]) OR (modeling[Title/Abstract]))) OR (mechanistic model*[Title/Abstract]) OR (Physiologically based [Title/Abstract]) OR (Quantitative systems pharmacology [Title/Abstract]) OR (QSP[Title/Abstract])) AND (english[Filter]) NOT ("clinical trial"[Publication Type]) OR ("clinical trial protocol"[Publication Type]) OR ("clinical trial, phase i"[Publication Type]) OR ("clinical trial, phase ii"[Publication Type]) OR ("clinical trial, phase iii"[Publication Type]) OR ("clinical

Анализ найденных статей

500

публикаций

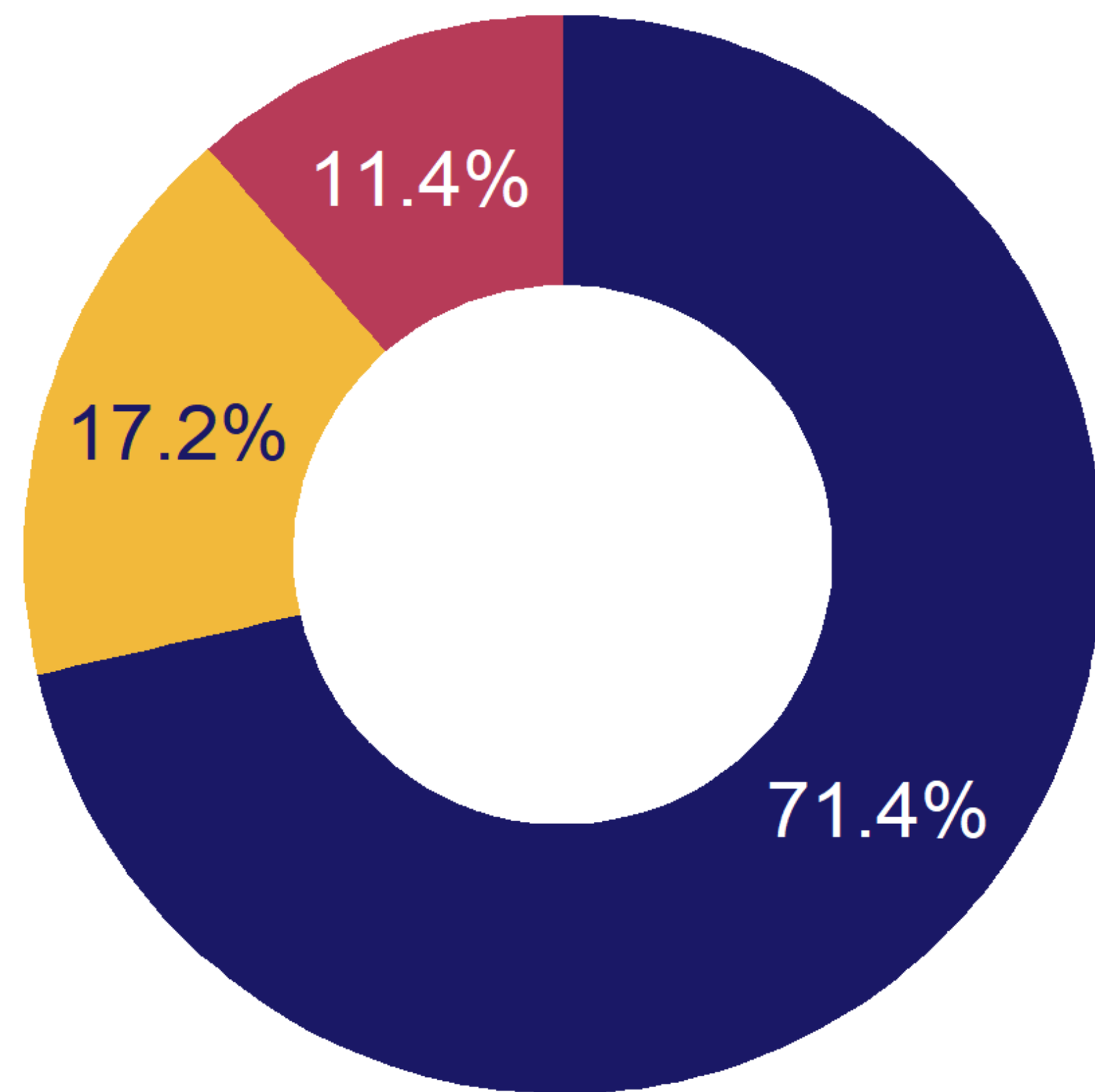
- Математическая модель
- Описание аутоиммунных процессов на любом уровне обобщения и организации.

43 статьи про модели

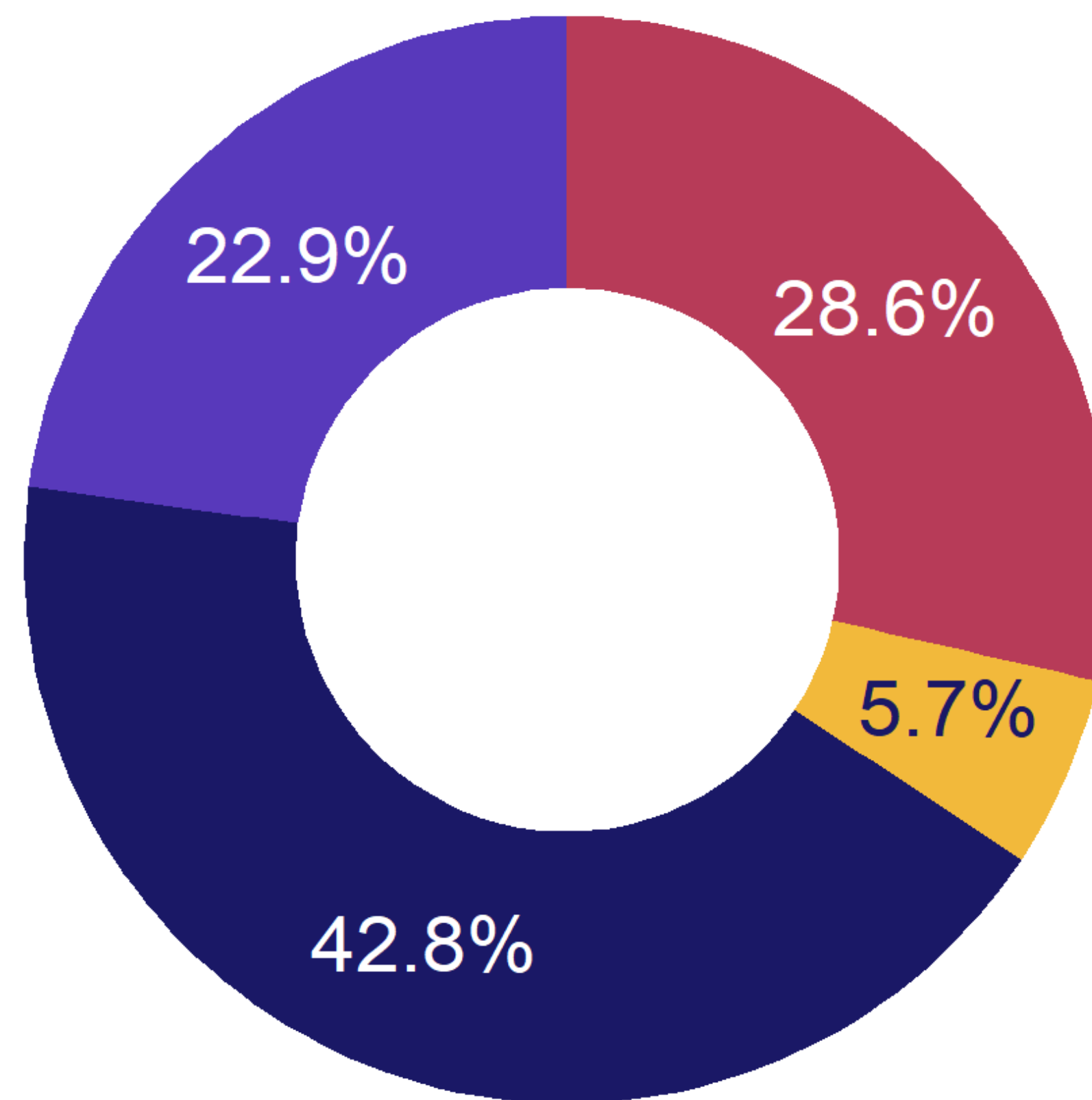
**35 уникальных
моделей**

Классификация моделей по методам и типом данным

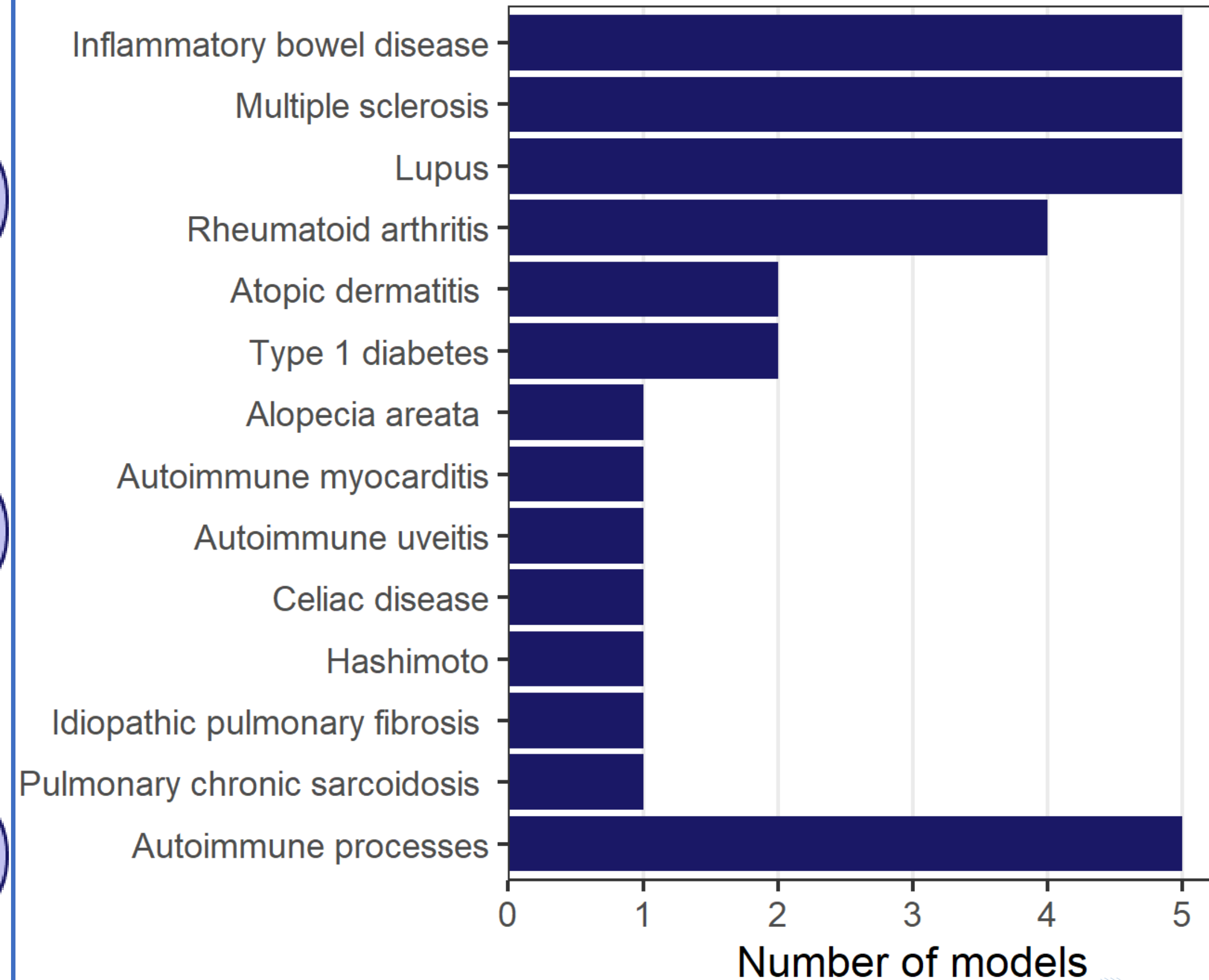
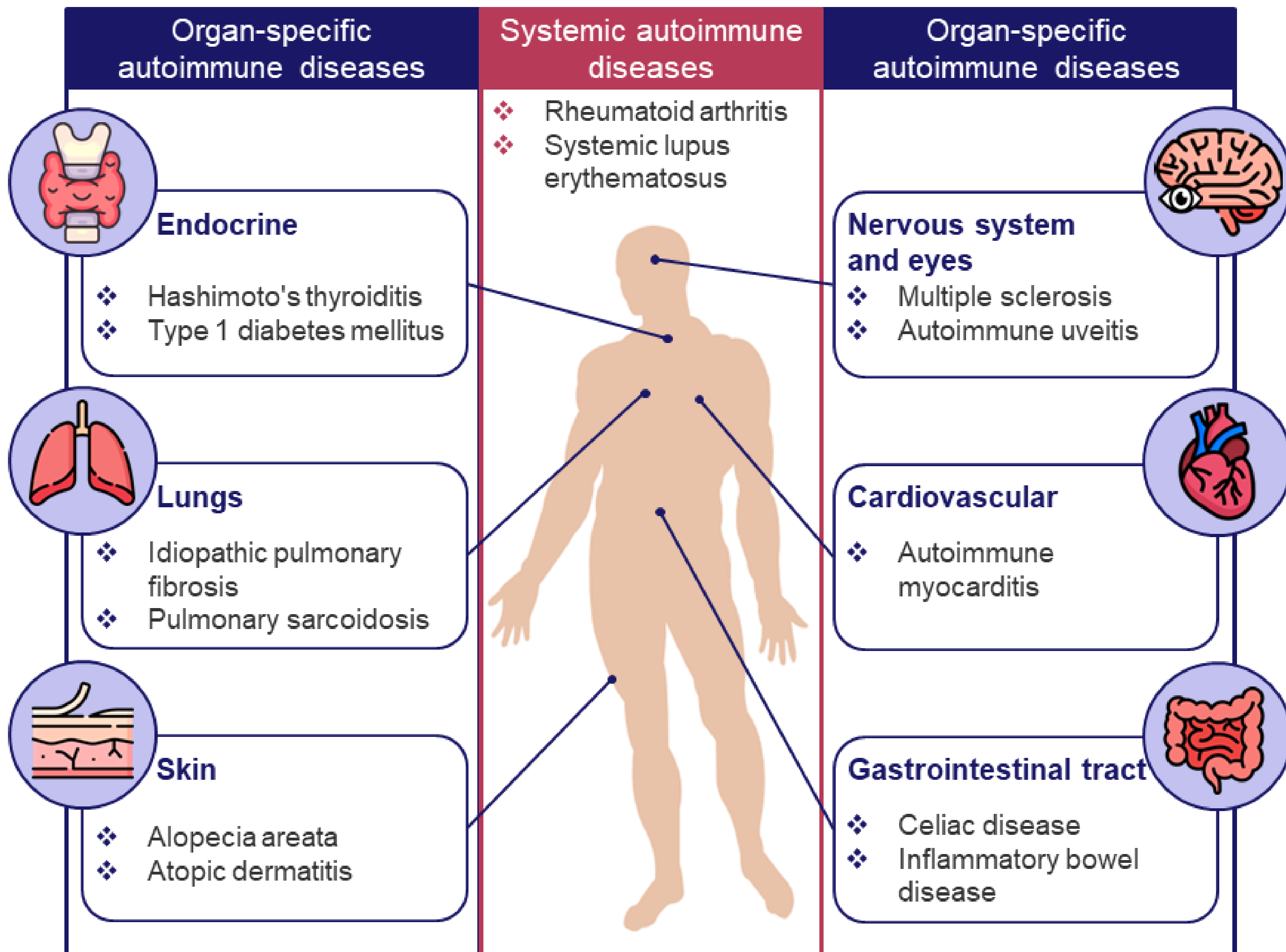
Методы ■ ОДУ ■ ДУЧП ■ Другие



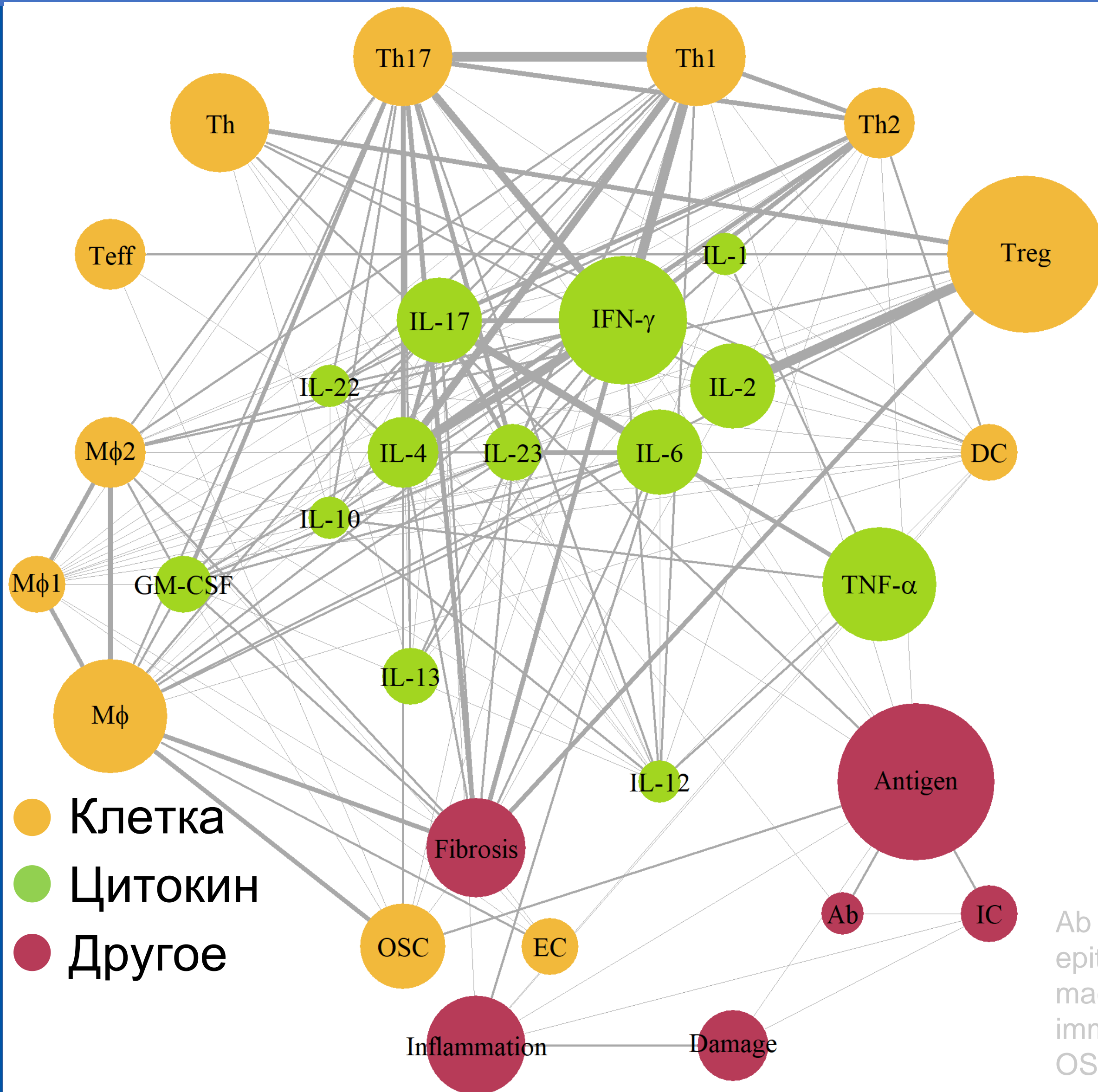
Данные ■ Не указано ■ Доклинические
■ Клинические ■ Смешанные



Классификация моделей по патологиям



Сетевая диаграмма иммунных компонентов



Наиболее часто встречающиеся компоненты: антигены, Treg, IFN-γ, TNF-α, Mφ, Th, Th1, Th17

Наиболее часто встречающиеся взаимодействия: между Т-клетками (Treg, Th1, Th17) и связанными цитокинами (IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-6, IL-17)

Ab – antibody; DC – dendritic cells; EC – epithelial cells; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IC – immune complexes; Mφ – macrophages; OSC – organ-specific cells;

Выводы

- ✓ Благодаря систематическому обзору литературы выявлено 35 моделей
- ✓ Большинство идентифицированных моделей (>70%) выражены в виде систем ОДУ
- ✓ Практически четверть всех моделей не используют экспериментальные данные для оценки параметров
- ✓ Модели описывают только 13 заболеваний; 5 моделей рассматривают аутоиммунные процессы вне контекста конкретных заболеваний
- ✓ В моделях в основном описываются Т клетки со связанными цитокины, для которых есть терапии и описывается эффект макрофагов на поражения тканей.
- ✓ Практически не описаны В клеточный ответ и IFN1 - опосредованный путь воспаления

Front. Immunol., 14 March 2024

Sec. Autoimmune and Autoinflammatory Disorders:
Autoinflammatory Disorders

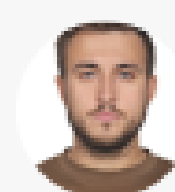
Volume 15 - 2024 |

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371620>

This article is part of the Research Topic
New Approach Methods in Immunology

[View all 19 articles >](#)

Mathematical modeling in autoimmune diseases: from theory to clinical application



Yaroslav Ugolkov^{1,2}



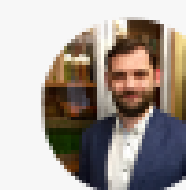
Antonina Nikitich^{1,2}



Cristina Leon³



Gabriel Helmlinger⁴



Kirill Peskov^{1,2,3,5}



Victor Sokolov^{2,3}



Alina Volkova^{2,3*}

¹ Research Center of Model-Informed Drug Development, Ivan Mikhaylovich (I.M.) Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² Marchuk Institute of Numerical Mathematics of the Russian Academy of Sciences (RAS), Moscow, Russia

³ Modeling and Simulation Decisions FZ - LLC, Dubai, United Arab Emirates

⁴ Biorchestra Co., Ltd., Cambridge, MA, United States

⁵ Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1371620>





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

ИВМ РАН
31 октября 2024

Спасибо за внимание!

Угольников Ярослав Александрович

ugolkov_ya_a@staff.sechenov.ru

Работа выполнена при поддержке
гранта РФФ 23-71-10051



Backup



МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВ

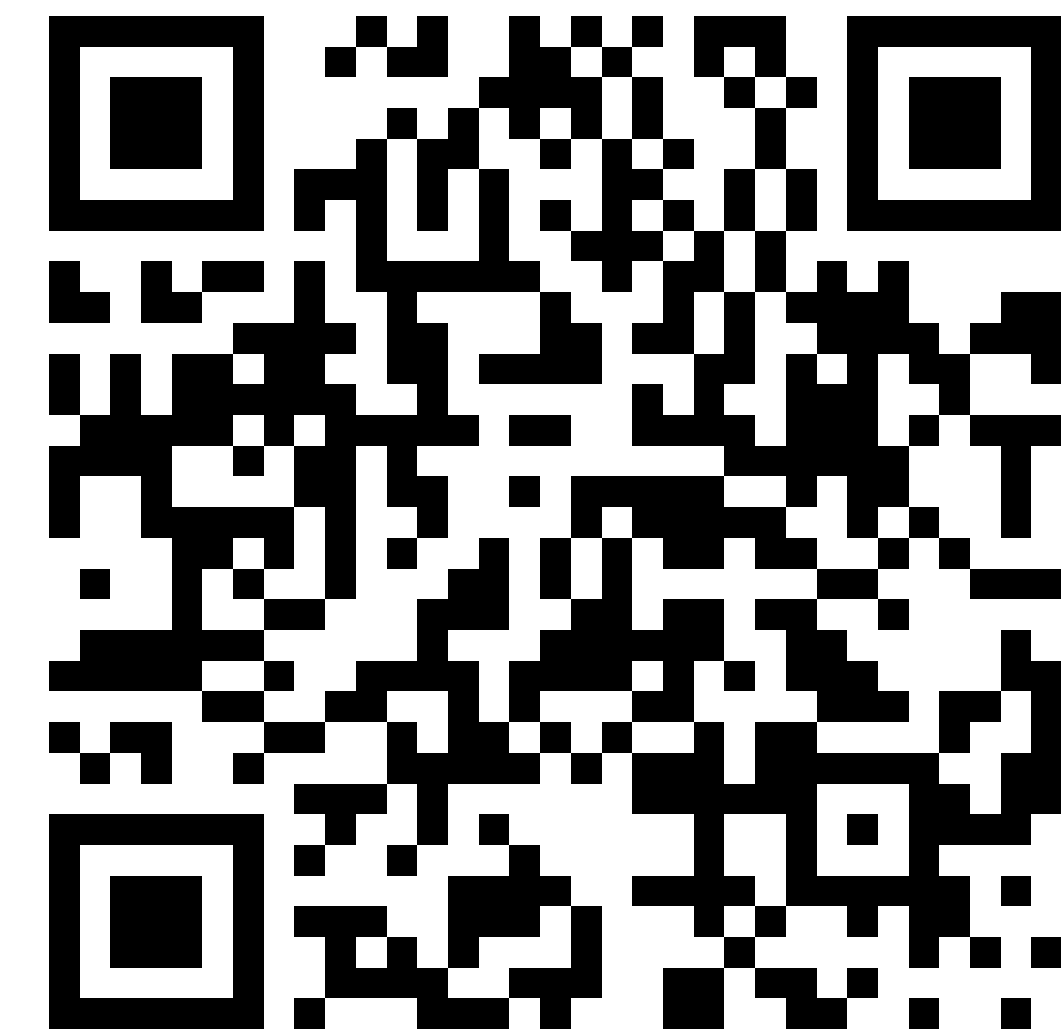
Даты проведения: 02-06 декабря 2024 года

Место проведения: Центр современных биотехнологий – Музей БИОТЕХ, г. Москва

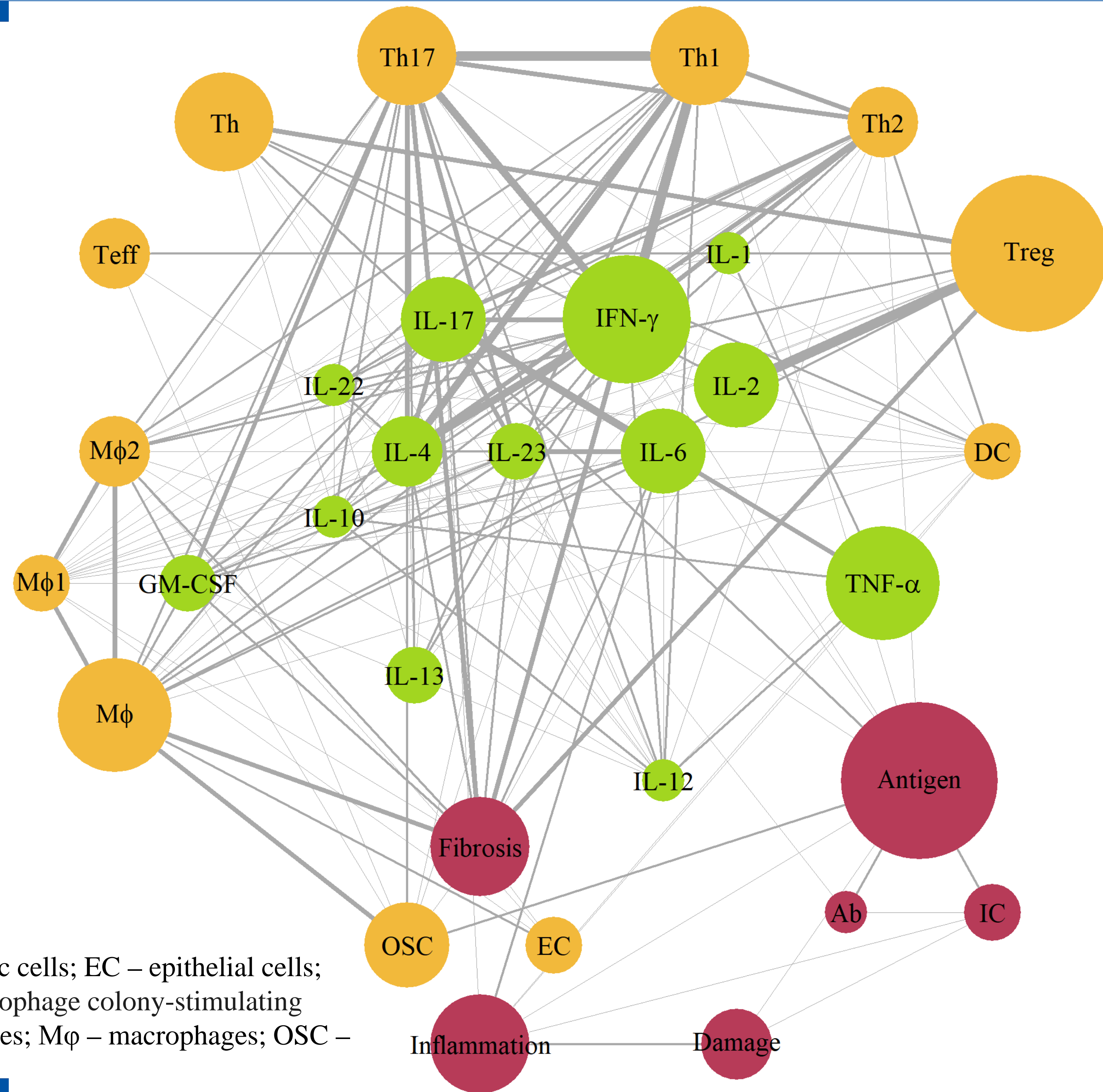
Участие в программе бесплатное, на
основе конкурсного отбора
Прием заявок для участия открыт до

18 ноября 2024 года

Узнать больше:



- Cell
- Cytokine
- Others



Ab – antibody; DC – dendritic cells; EC – epithelial cells; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IC – immune complexes; Mφ – macrophages; OSC – organ-specific cells;

