



Передовая инженерная школа
“Интеллектуальные системы тераностики”

Механика и математическое
моделирование

ИВМ РАН, Москва
2024

Построение механистической модели иммунных процессов в идиопатических миопатиях

Киреев Б.В.^{1,2,3}, Никитич А.А.^{1, 3}, Соколов В.В.^{3,4}, Песков К.В.^{1,3,4}, Волкова А.А.^{3,4}

¹ФГОАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

²Автономная некоммерческая образовательная организация высшего образования «Научно-технологический университет «Сириус», Сочи

³ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука» РАН, Москва,

⁴ООО “Эм энд Эс Десижанс”, Москва

Миозиты и их классификация

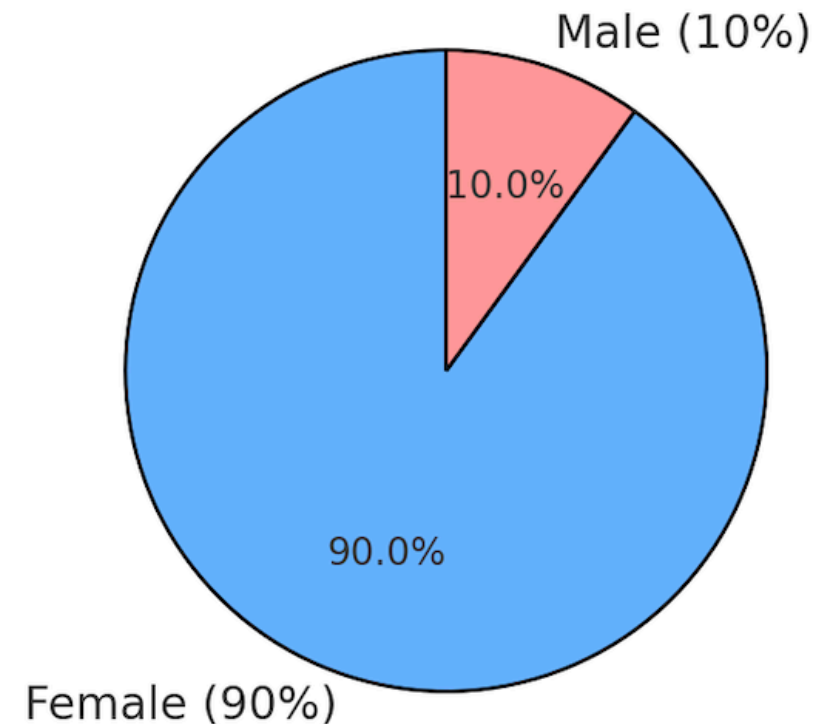
- ❖ Миозиты – группа аутоиммунных воспалительных заболеваний, которые характеризуются поражением мышечной ткани
- ❖ За исключением дерматомиозита, постановка диагноза в большинстве случаев неоднозначна



Дерматомиозит

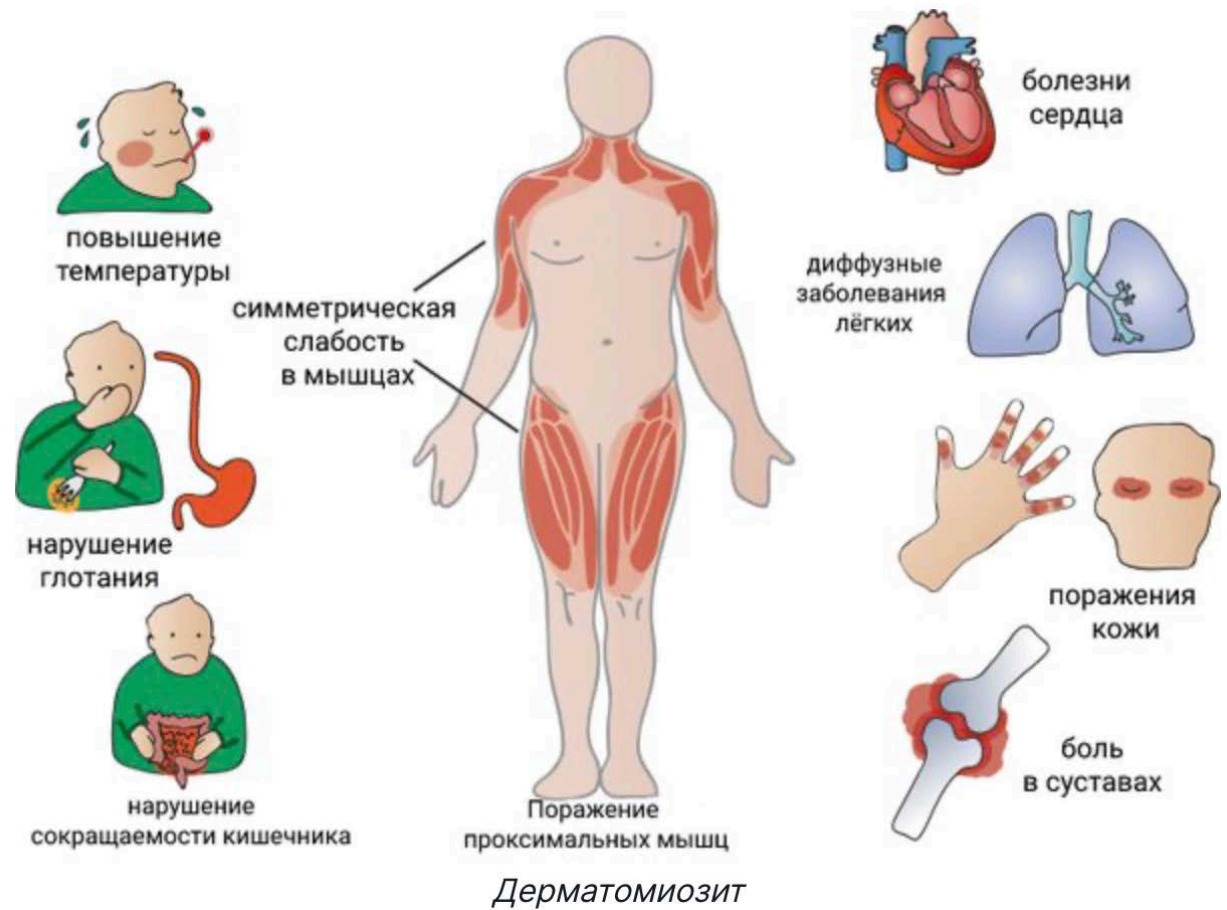
- ❖ Редкое аутоиммунное заболевание
- ❖ Поражаются кожные покровы и мышечная ткань
- ❖ Средний возраст пациентов 57 лет

Распределение по полу



Особенности заболевания

- ❖ Дерматомиозит – системное аутоиммунное заболевание
- ❖ Мутации в генах HLA
- ❖ Патогенез дерматомиозита не до конца изучен
- ❖ Диагностика требует вовлеченности врачей нескольких специализаций



Лечение дерматомиозита

- ❖ В качестве лечения применяются глюкокортикоиды или их комбинация с иммуносупрессантами
- ❖ Такие терапии вызывают серьезные побочные эффекты
- ❖ Резистентность пациентов к ГКС

ГКС и/или
метотрексат/азатиоприн

ГКС и/или
такролимус/циклоспорин

ГКС и/или иммуносупрессанты
и/или иммуноглобулины

Стандартные
терапии

Схема рабочего процесса

❑ Core biology

- Status of the latest knowledge in the field of interest
- Scheme of the biological processes and interactions

❑ Existing models

- Literature sources
- Model repositories

❑ Quantitative data

❑ *Eligibility criteria*

- Inclusion and exclusion criteria applied for the entries

❑ *Data collection process*

- Methods and tools used to digitize the data
- Validation exercises

❑ *Data items*

- List of outcomes and other variables
- Assumptions made about any missing or unclear information

❑ Information sources

- Databases, registers, websites, organizations, reference lists and other sources

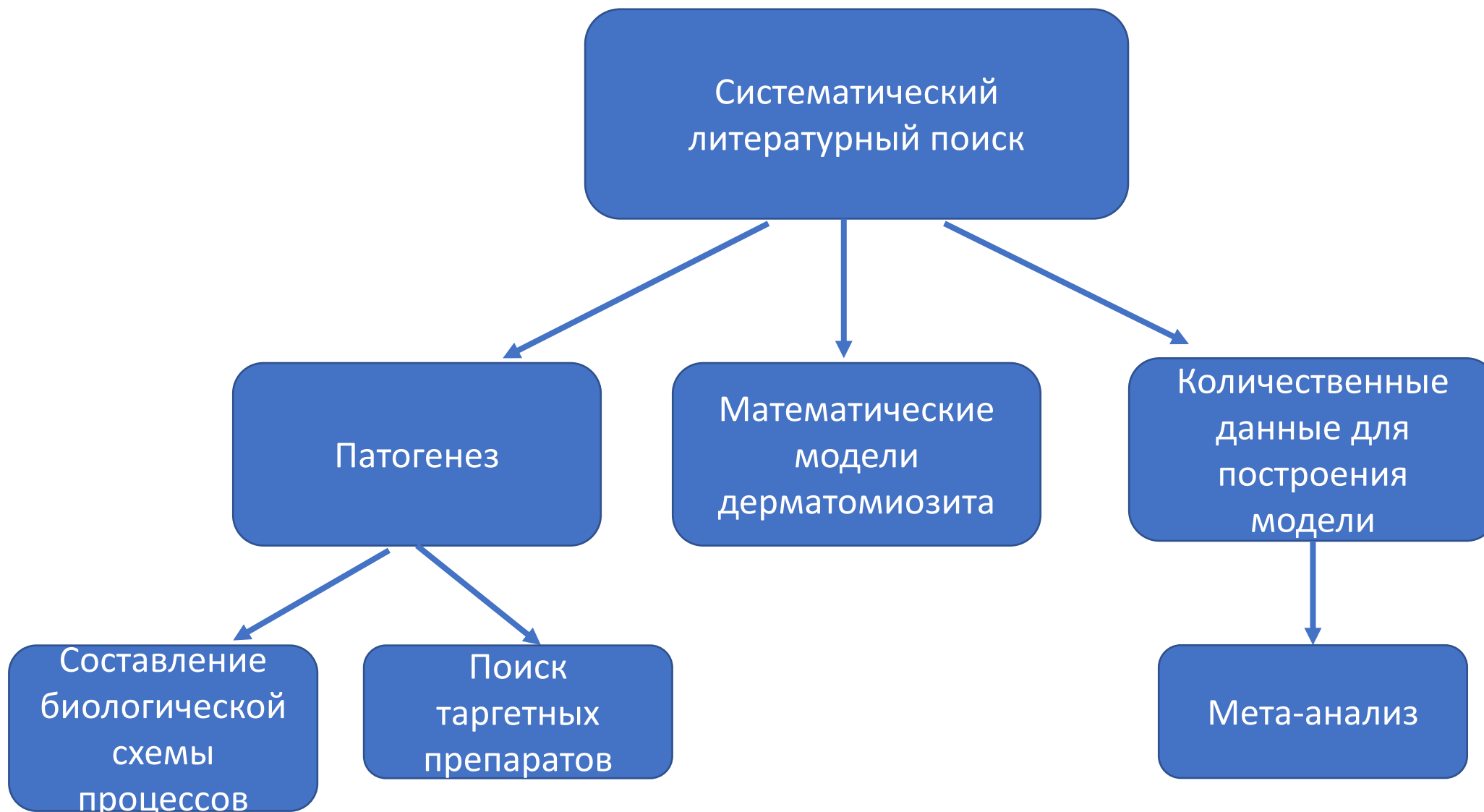
❑ Search strategy

- Keywords, queries, filters, and limits used in data mining
- The number of entries per source and query

❑ Selection process

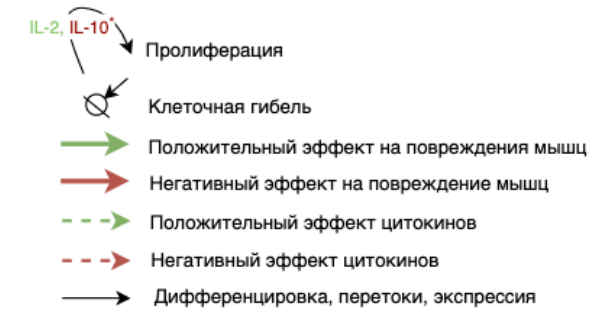
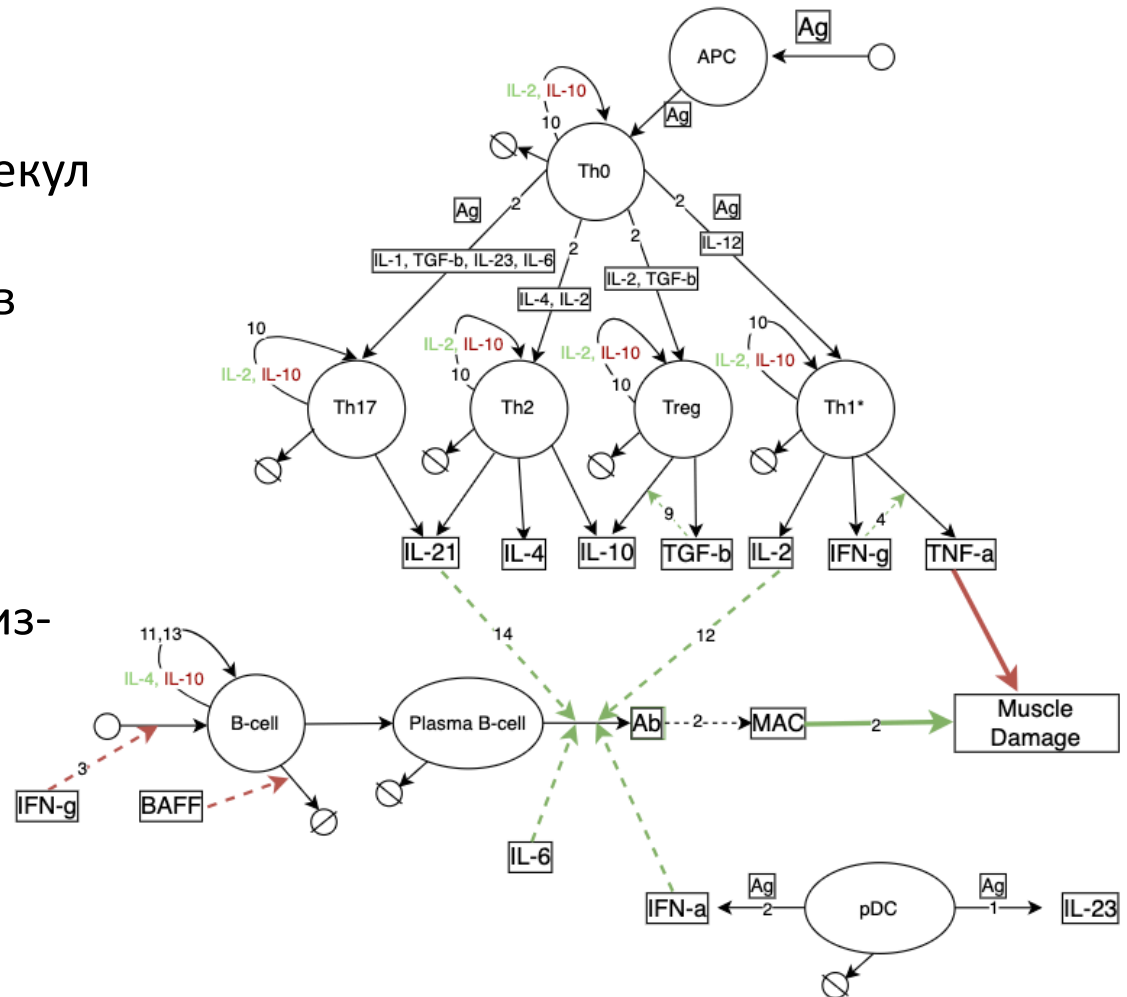
- Method used to evaluate the findings to include or exclude them
- Number of reviewers and whether they worked independently

Анализ литературы



Биологическая схема процессов

- ❖ Распознавание антигенпрезентирующими клетками эндогенных молекул
- ❖ Активация Т-В-лимфоцитов
- ❖ Продукция В-клетками аутоантител к эндотелию
- ❖ Гибель мышечных клеток из-за ишемии



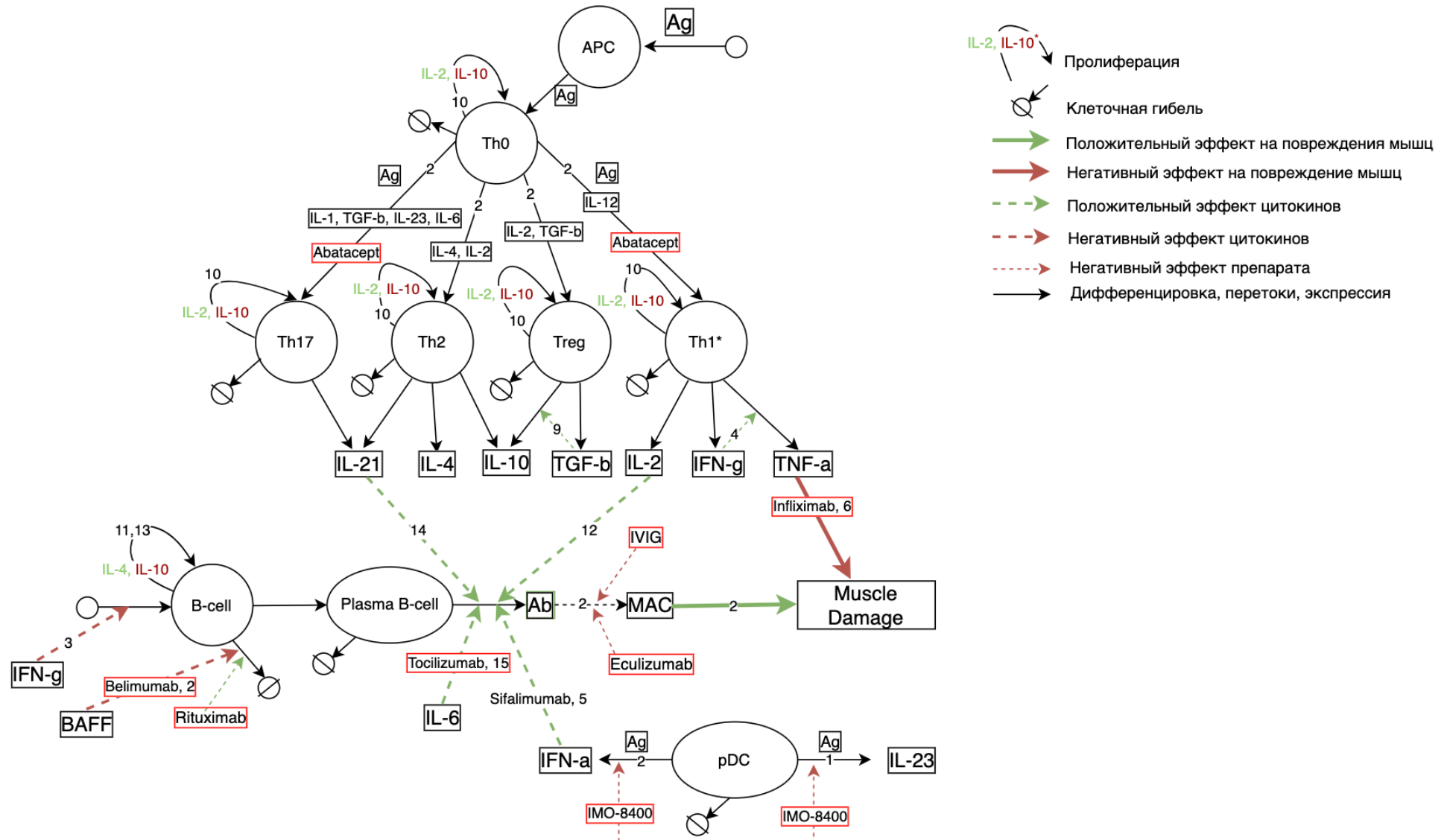


Поиск таргетных терапий

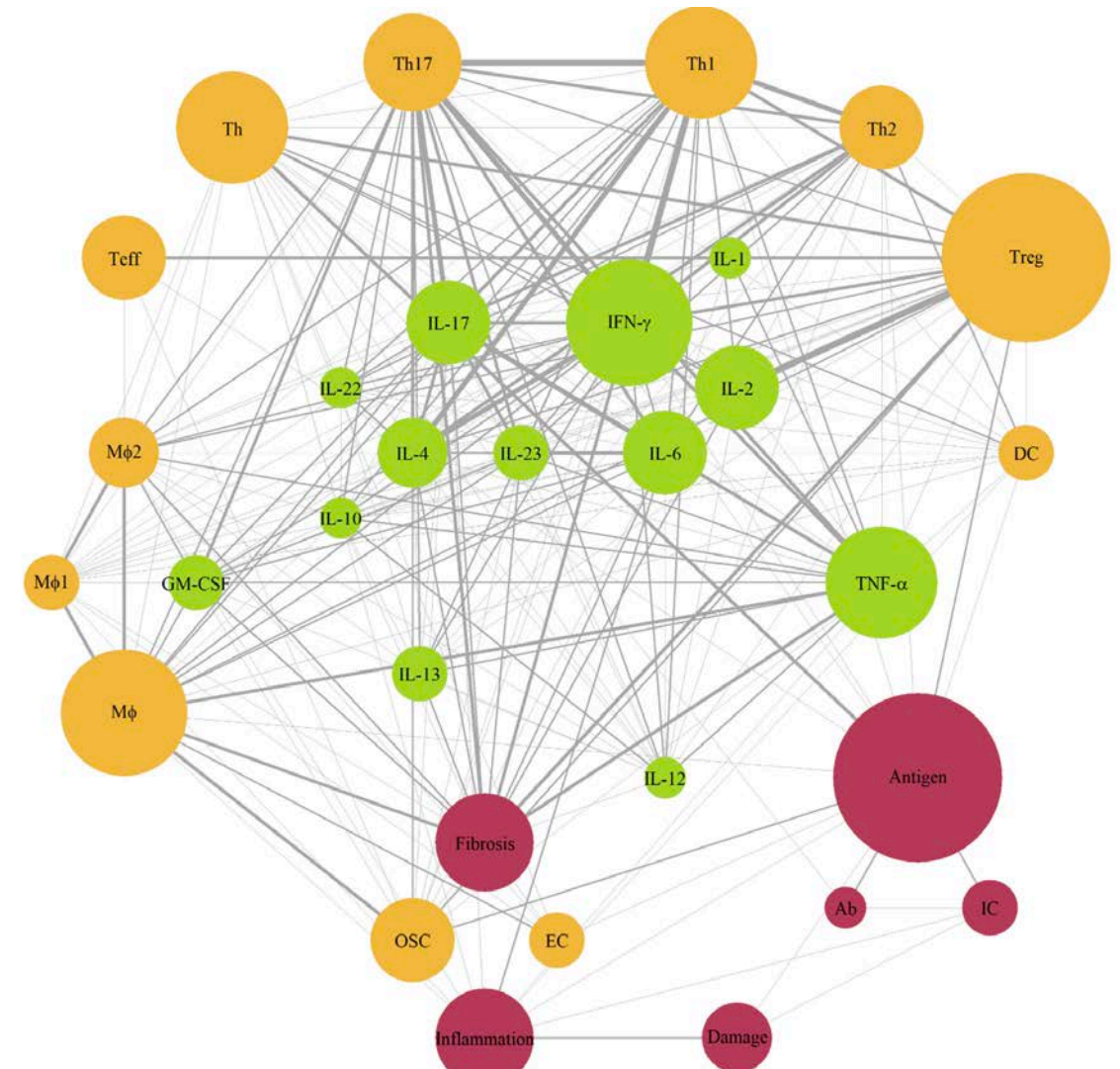
- ❖ Поиск осуществлялся в базах данных ClinicalTrials.gov и PubMed
- ❖ ClinicalTrials.gov – 15 рандомизированных двойных-слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаний
- ❖ PubMed – 126 статей, 12 рандомизированных двойных-слепых, плацебо-контролируемых клинических испытаний

Отсутствие зарегистрированных таргетных терапий

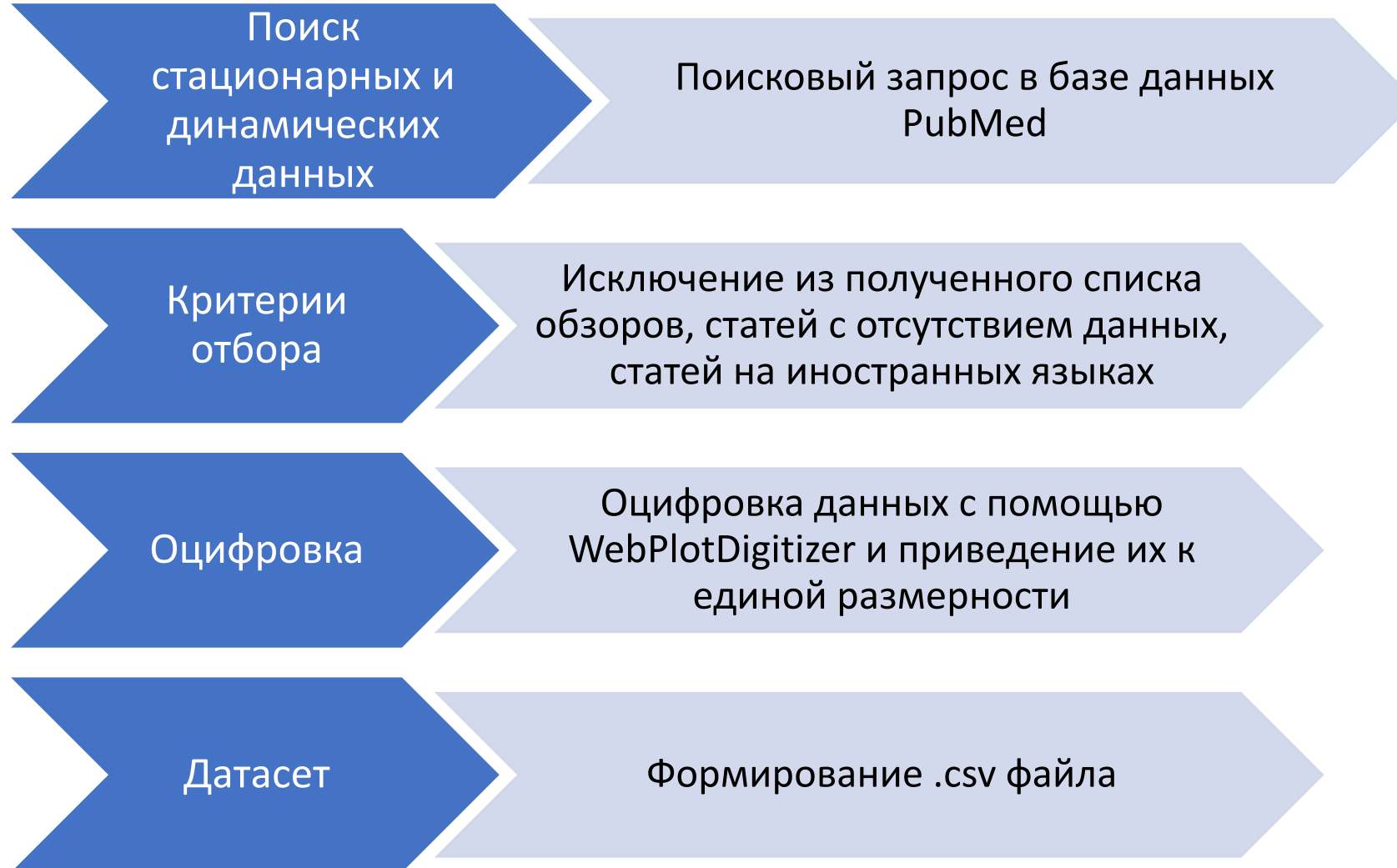
Биологическая схема с учетом терапий



- ❖ Литературный поиск показал, что для дерматомиозита нет системных фармакологических моделей
- ❖ Существуют модели, описывающие схожие иммунные механизмы при других аутоиммунных заболеваниях

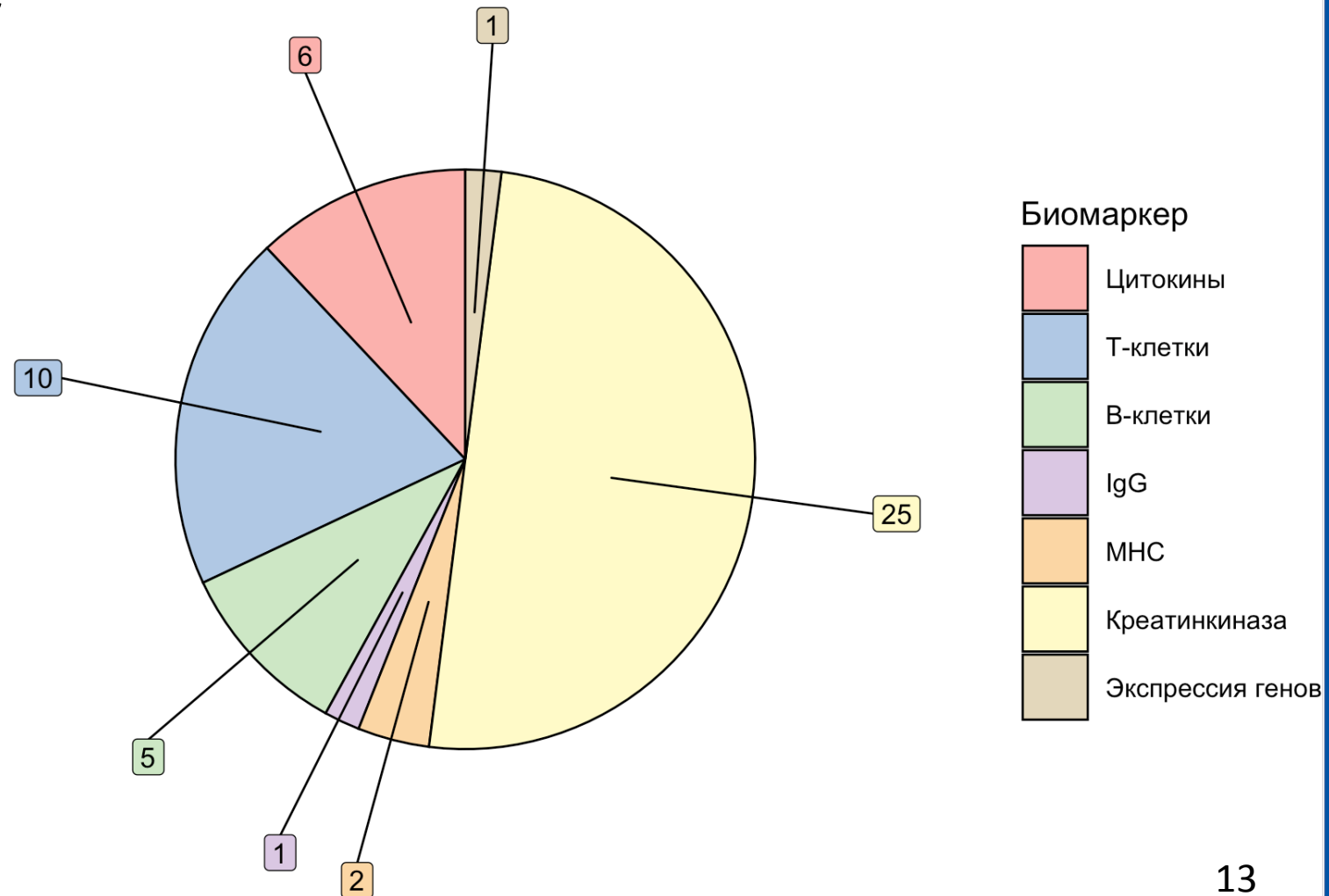


Алгоритм поиска и сбора количественных данных



Анализ биомаркеров

- Проведен поиск биомаркеров у пациентов с ДМ во время лечения таргетными препаратами
- Было найдено 266 статей, 50 содержали количественные данные биомаркеров
- Креатинкиназа отражает степень поражения мышечной ткани



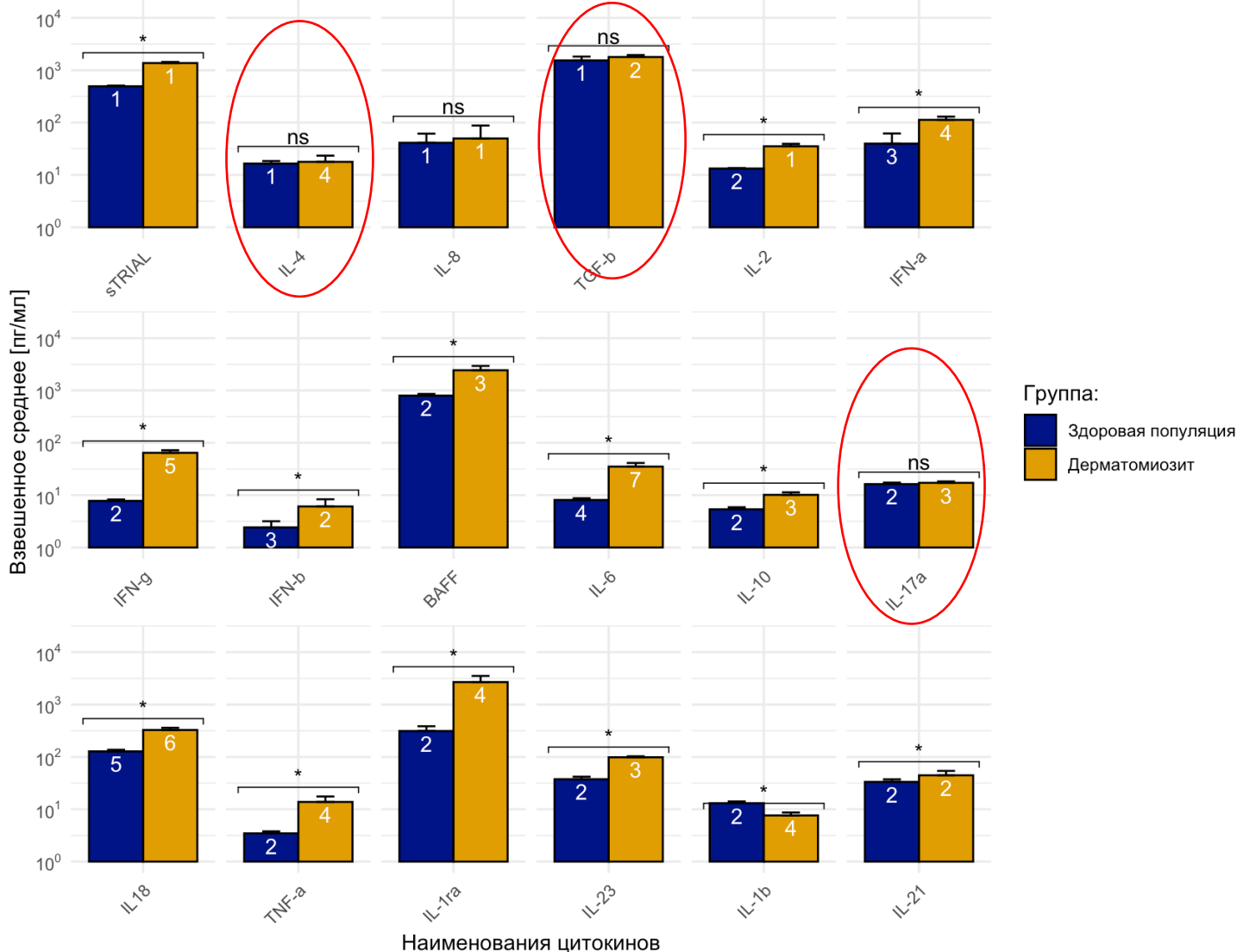
Мета-анализ

- ❖ Для оценки взвешенного среднего и доверительных интервалов уровня клеток и цитокинов в крови применялся мета-анализ с фиксированными эффектами
- ❖ Сравнивались данные здоровой популяции с пациентами
- ❖ Этот подход использовался для определения ключевых звеньев патогенеза



Мета-анализ цитокинов в плазме

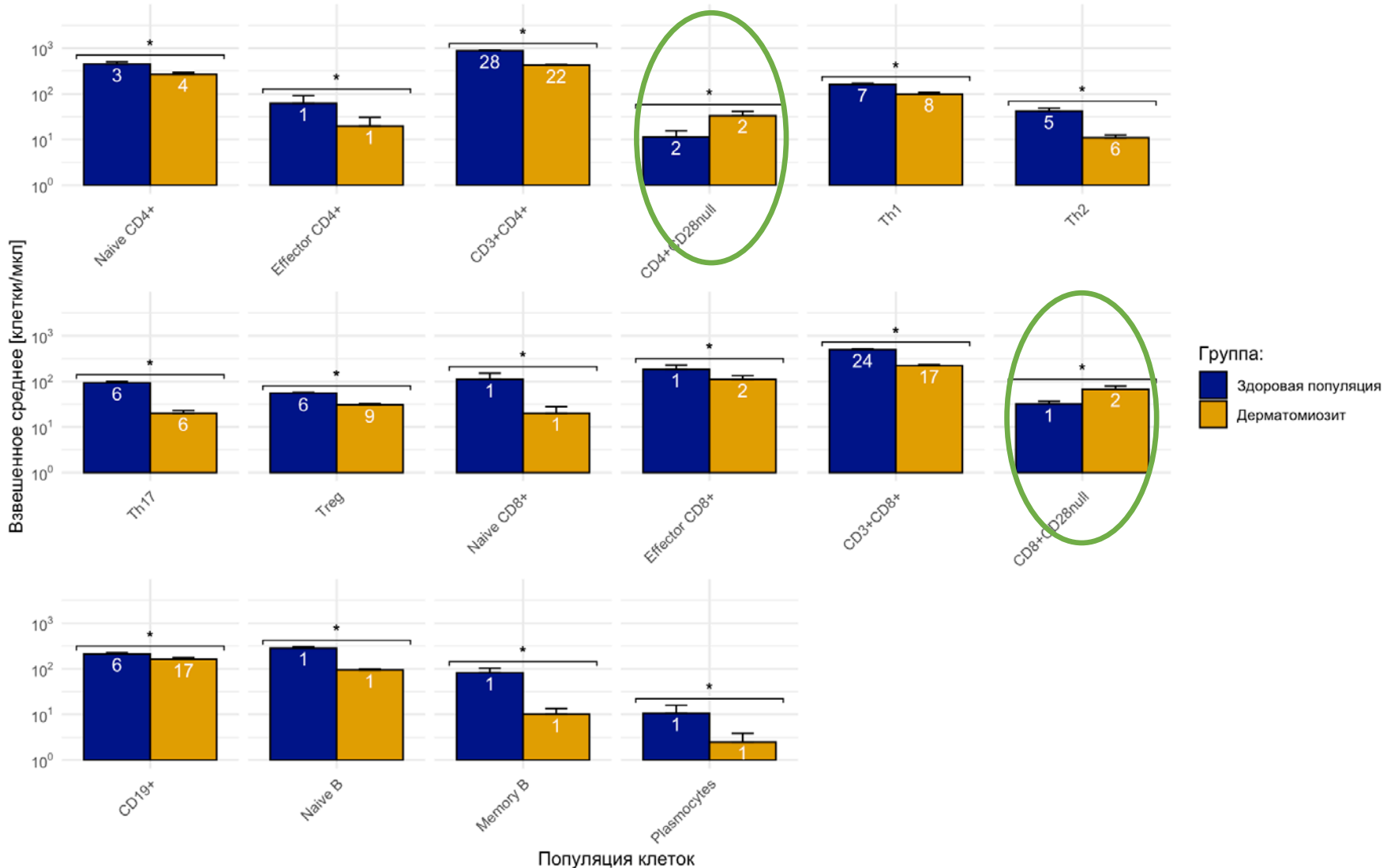
Взвешенное среднее и 95% доверительный интервал для каждой популяции



- Цитокины в плазме значительно увеличены у пациентов
- Наибольшие различия для IL-1ra, BAFF, IFN-gamma
- Отсутствие различий в IL-17a, IL-4 и TGF-b
- Не наблюдается многократных различий между популяциями

Мета-анализ иммунных клеток в плазме

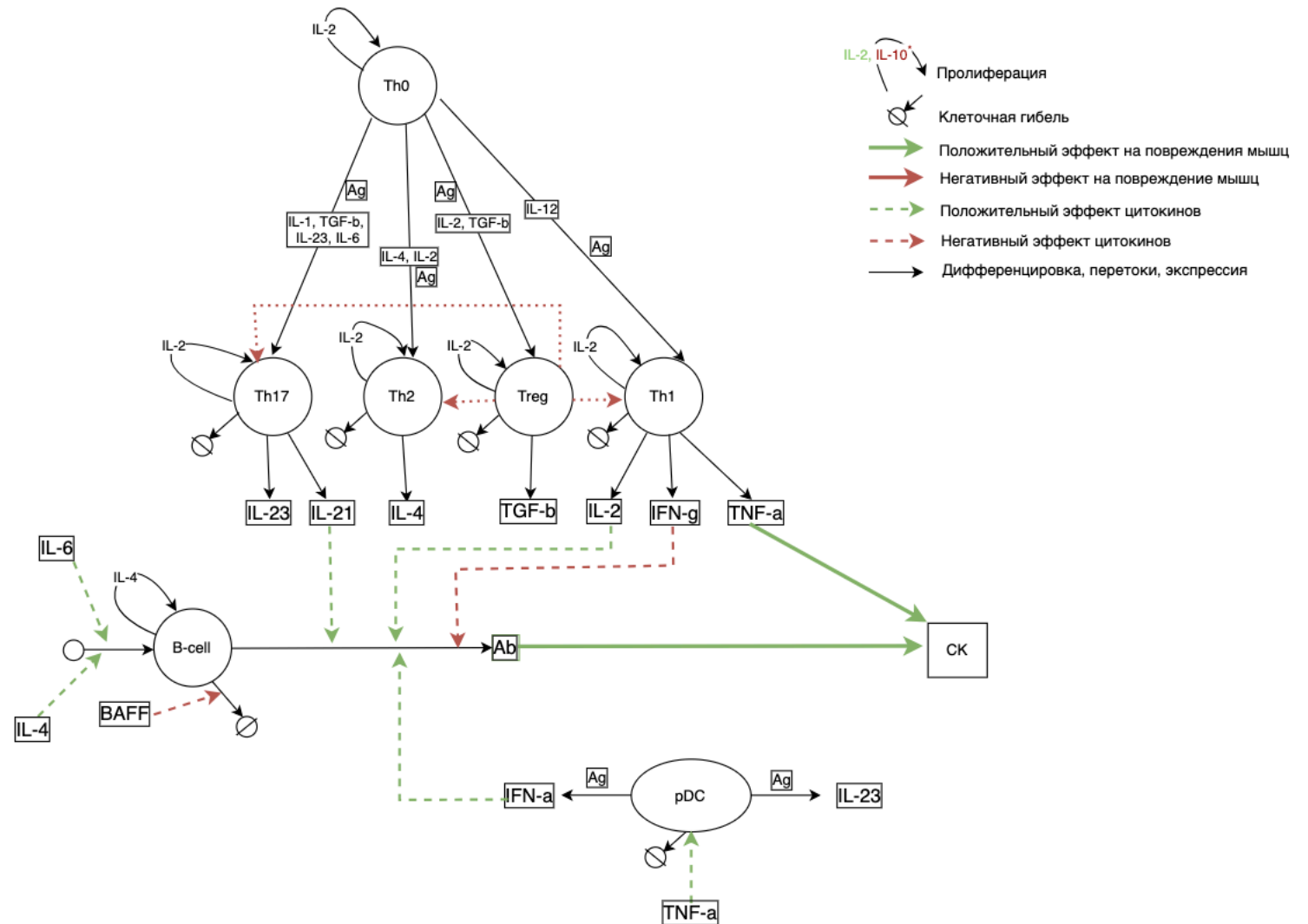
Взвешенные средние и 95% доверительные интервалы для каждой популяции



- Количество иммунных клеток у пациентов снижено за исключением CD4+CD28null и CD8+CD28null
- Меньшие различия для популяции Th1, Treg и CD19+
- Большие различия наблюдаются для Th2 и Th17

Схема ключевых процессов патогенеза

- ❖ Разработанная схема учитывает основные механизмы патогенеза дерматомиозита
- ❖ На основе схемы была составлена система ОДУ
- ❖ Следующий этап предполагает калибровку математической модели

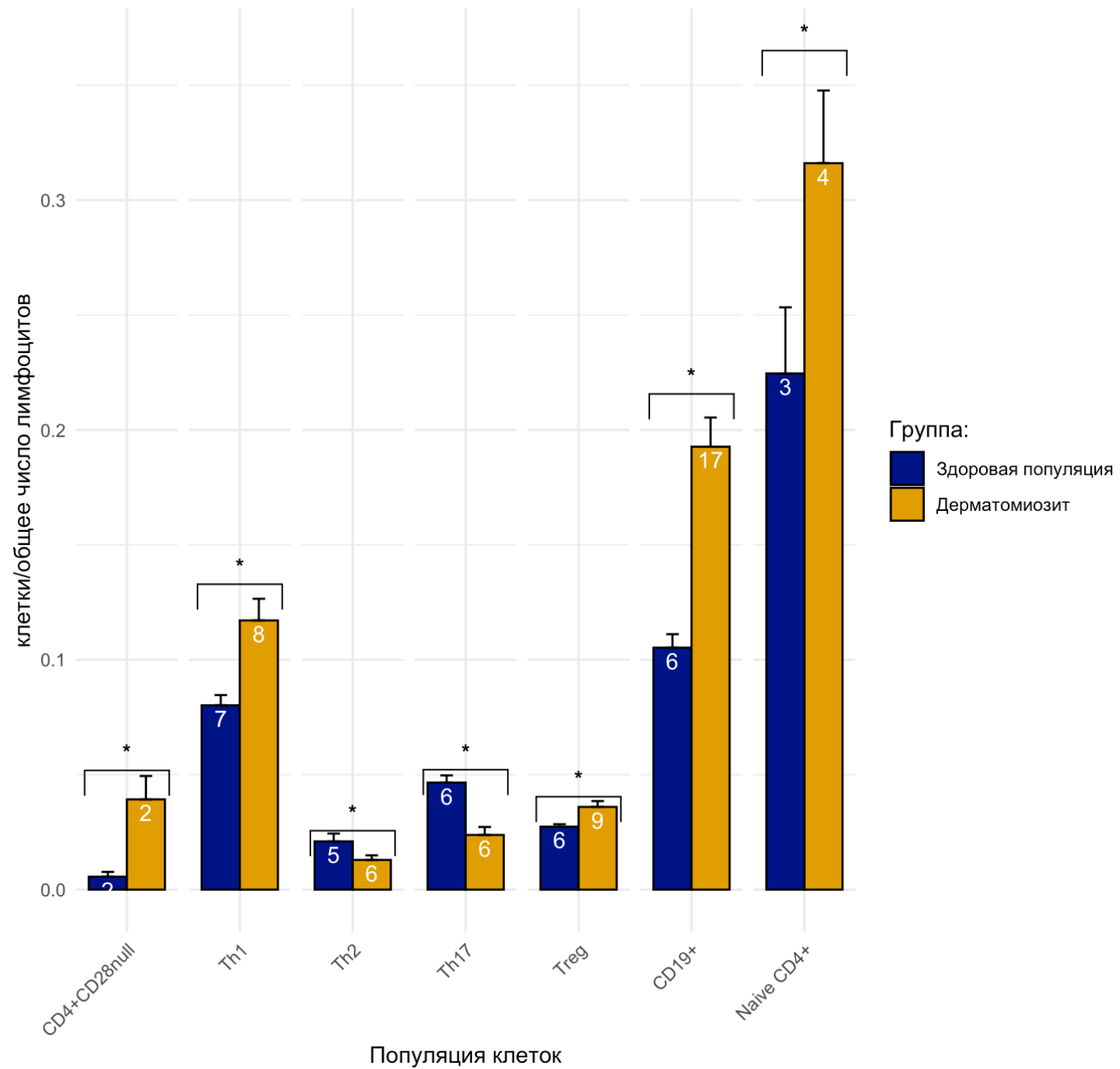


Выводы

1. Составлена схема биологических процессов, которая учитывает Т и В-клеточный иммунный ответ при аутоиммунном заболевании дерматомиозит.
2. Определены ключевые биомаркеры в исследованиях таргетных терапий.
3. Проведен мета-анализ собранных данных по количеству клеток и концентрации цитокинов, который показал:
 - Сниженное количество иммунных клеток в плазме у пациентов
 - Увеличенные концентрации цитокинов в популяции дерматомиозита

Спасибо за внимание!

Взвешенные средние и 95% доверительные интервалы для каждой популяции



$$\begin{aligned} \frac{dTh_0}{dt} &= k_{basal}^{Th_0} - k_{Th_1}^{IL_{12}} \cdot IL_{12} \cdot Th_0 \cdot \left(1 + k_{Th_1}^{IFN_{gamma}} \cdot IFN_{gamma}\right) - k_{Th_2}^{IL_4} \cdot IL_4 \cdot Th_0 \cdot \left(1 + k_{Th_2}^{IL_2} \cdot IL_2\right) - \\ &- k_{Th_{17}}^{IL_6} \cdot IL_6 \cdot Th_0 \cdot \left(1 + k_{Th_{17}}^{IL_1} \cdot IL_1 + k_{Th_{17}}^{IL_{23}} \cdot IL_{23} + k_{Th_{17}}^{TGF\beta} \cdot TGF\beta\right) - Th_0 \cdot k_{Treg}^{TGF\beta} \cdot TGF\beta \cdot \\ &\cdot \left(1 + k_{Treg}^{IL_2} \cdot IL_2\right) + IL_2 \cdot k_{prolif}^{Th_0} \cdot Th_0 - d_{Th_0} \cdot Th_0 + IL_2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dTh_1}{dt} &= k_{Th_1}^{IL_{12}} \cdot IL_{12} \cdot Th_0 \cdot \left(1 + k_{Th_1}^{IFN_{gamma}} \cdot IFN_{gamma}\right) - \gamma_{Th_1} \cdot Treg \cdot Th_1 - d_{Th_1} \cdot Th_1 + \\ &+ IL_2 \cdot k_{prolif}^{Th_1} \cdot Th_1 \end{aligned}$$

$$\frac{dTh_2}{dt} = k_{Th_2}^{IL_4} \cdot IL_4 \cdot Th_0 \cdot \left(1 + k_{Th_2}^{IL_2} \cdot IL_2\right) - \gamma_{Th_2} \cdot Treg \cdot Th_2 - d_{Th_2} \cdot Th_2 + IL_2 \cdot k_{prolif}^{Th_2} \cdot Th_2$$

$$\begin{aligned} \frac{dTh_{17}}{dt} &= k_{Th_{17}}^{IL_6} \cdot IL_6 \cdot Th_0 \cdot \left(1 + k_{Th_{17}}^{IL_1} \cdot IL_1 + k_{Th_{17}}^{IL_{23}} \cdot IL_{23} + k_{Th_{17}}^{TGF\beta} \cdot TGF\beta\right) - \gamma_{Th_{17}} \cdot Treg \cdot Th_{17} - \\ &- d_{Th_{17}} \cdot Th_{17} + IL_2 \cdot k_{prolif}^{Th_{17}} \cdot Th_{17} \end{aligned}$$

$$\frac{dTreg}{dt} = Th_0 \cdot k_{Treg}^{TGF\beta} \cdot TGF\beta \cdot \left(1 + k_{Treg}^{IL_2} \cdot IL_2\right) - d_{Treg} \cdot Treg + IL_2 \cdot k_{prolif}^{Treg} \cdot Treg$$

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} &= k_{basal}^B + B \cdot k_{prolif}^B \cdot \frac{V_{max}^{IL_4}}{k_M^{IL_4} + IL_4} \cdot IL_4 \cdot \left(1 - \frac{V_{max}^{IFN_\gamma}}{k_M^{IFN_\gamma} + IFN_\gamma} \cdot IFN_\gamma\right) \cdot \left(1 + \frac{V_{max}^{IL_6}}{k_M^{IL_6} + IL_6} \cdot IL_6\right) - \\ &- \left(1 - \frac{V_{max}^{BAFF}}{k_M^{BAFF} + BAFF} \cdot BAFF\right) \cdot d_B \cdot B \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dAb}{dt} &= Ab \cdot \frac{V_{max}^{IL_4Ab}}{k_M^{IL_4Ab} + IL_4} \cdot IL_4 \cdot \left(1 + \frac{V_{max}^{IL_{21}Ab}}{k_M^{IL_{21}Ab} + IL_{21}} \cdot IL_{21} + \frac{V_{max}^{IL_2Ab}}{k_M^{IL_2Ab} + IL_2} \cdot IL_2 \cdot \right. \\ &\cdot \left. \left[1 + \frac{V_{max}^{IFN_\alpha}}{k_M^{IFN_\alpha} + IFN_\alpha} \cdot IFN_\alpha\right]\right) - d_{Ab} \cdot Ab \end{aligned}$$

$$\frac{dpDC}{dt} = k_{Ag}^{pDC} \cdot Ag \left(1 + k_{TNF\alpha}^{pDC} \cdot TNF\alpha\right) - d_{pDC} \cdot pDC$$

$$\frac{dIFN_\alpha}{dt} = k_{syn}^{IFN_\alpha} \cdot pDC - k_{deg}^{IFN_\alpha} \cdot IFN_\alpha$$

$$\frac{dBAFF}{dt} = k_{basal}^{BAFF} - k_{deg}^{BAFF} \cdot BAFF$$

$$\frac{dIL_1}{dt} = k_{basal}^{IL_1} - k_{deg}^{IL_1} \cdot IL_1$$

$$\frac{dIL_4}{dt} = k_{syn}^{IL_4} \cdot Th_2 - k_{deg}^{IL_4} \cdot IL_4$$

$$\frac{dIL_6}{dt} = k_{basal}^{IL_6} - k_{deg}^{IL_6} \cdot IL_6$$

$$\frac{dTGF\beta}{dt} = k_{syn}^{TGF\beta} \cdot Treg - k_{deg}^{TGF\beta} \cdot TGF\beta$$

$$\frac{dIFN_\gamma}{dt} = k_{syn}^{IFN_\gamma} \cdot Th_1 - k_{deg}^{IFN_\gamma} \cdot IFN_\gamma$$

$$\frac{dIL_2}{dt} = k_{syn}^{IL_2} \cdot Th_2 - k_{deg}^{IL_2} \cdot IL_2$$

$$\frac{dTNF\alpha}{dt} = k_{syn}^{TNF\alpha} \cdot Th_1 - k_{deg}^{TNF\alpha} \cdot TNF\alpha$$

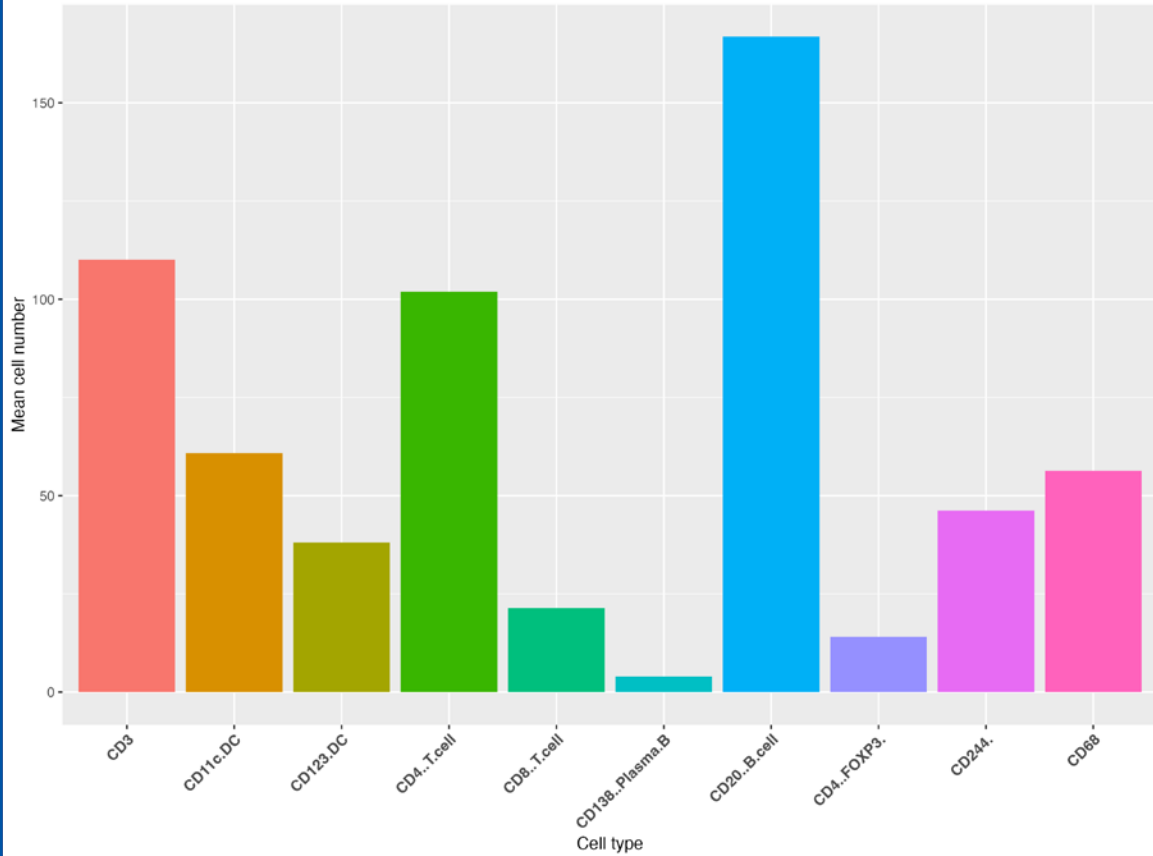
$$\frac{dIL_{23}}{dt} = k_{syn}^{IL_{23}} \cdot Th_{17} - k_{deg}^{IL_{23}} \cdot IL_{23}$$

$$\frac{dIL_{21}}{dt} = k_{syn}^{IL_{21}} \cdot Th_{17} - k_{deg}^{IL_{21}} \cdot IL_{21}$$

$$\frac{dCK}{dt} = k_{basal}^{CK} + \alpha_{CK} \cdot Ab + \gamma_{CK} \cdot TNF\alpha - k_{deg}^{CK} \cdot CK$$

Иммунные клетки в мышцах

Mean CD cells number per mm2



Median CD cells number per mm2

