

Разработка системно-фармакологической модели патогенеза при заболевании дерматомиозитом

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

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

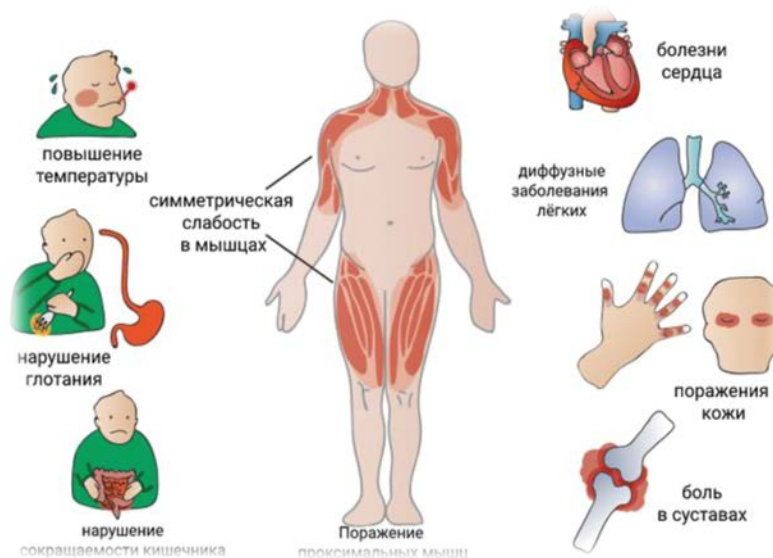
²ФГБУН «Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука»
РАН, Москва,

³ООО «СимургФарм», Москва,

⁴ФГБОУ ВО «Московский Государственный Университет им. М.В. Ломоносова» Факультет Биотехнологии и Биоинформатики, Москва



Аутоиммунное заболевание дерматомиозит



<https://probolezny.ru/dermatomiozi-t/>



➤ Аутоиммунные заболевания — это группа заболеваний, при которых иммунная система атакует собственные ткани и органы организма

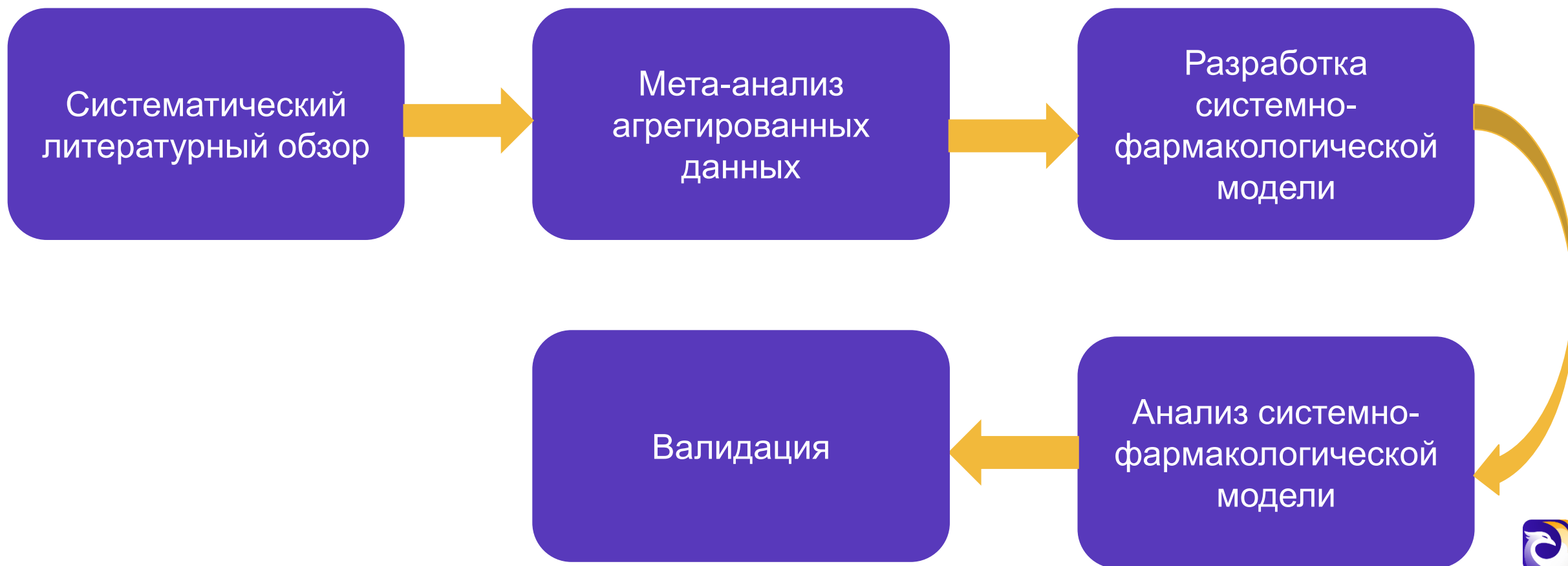
- Поражение кожных покровов и мышц
- Генетическая предрасположенность пациентов
- Аутоантитела как прогностический биомаркер

- Неспецифическое действие кортикостероидов
- Серьезные нежелательные явления
- Рефрактерность пациентов



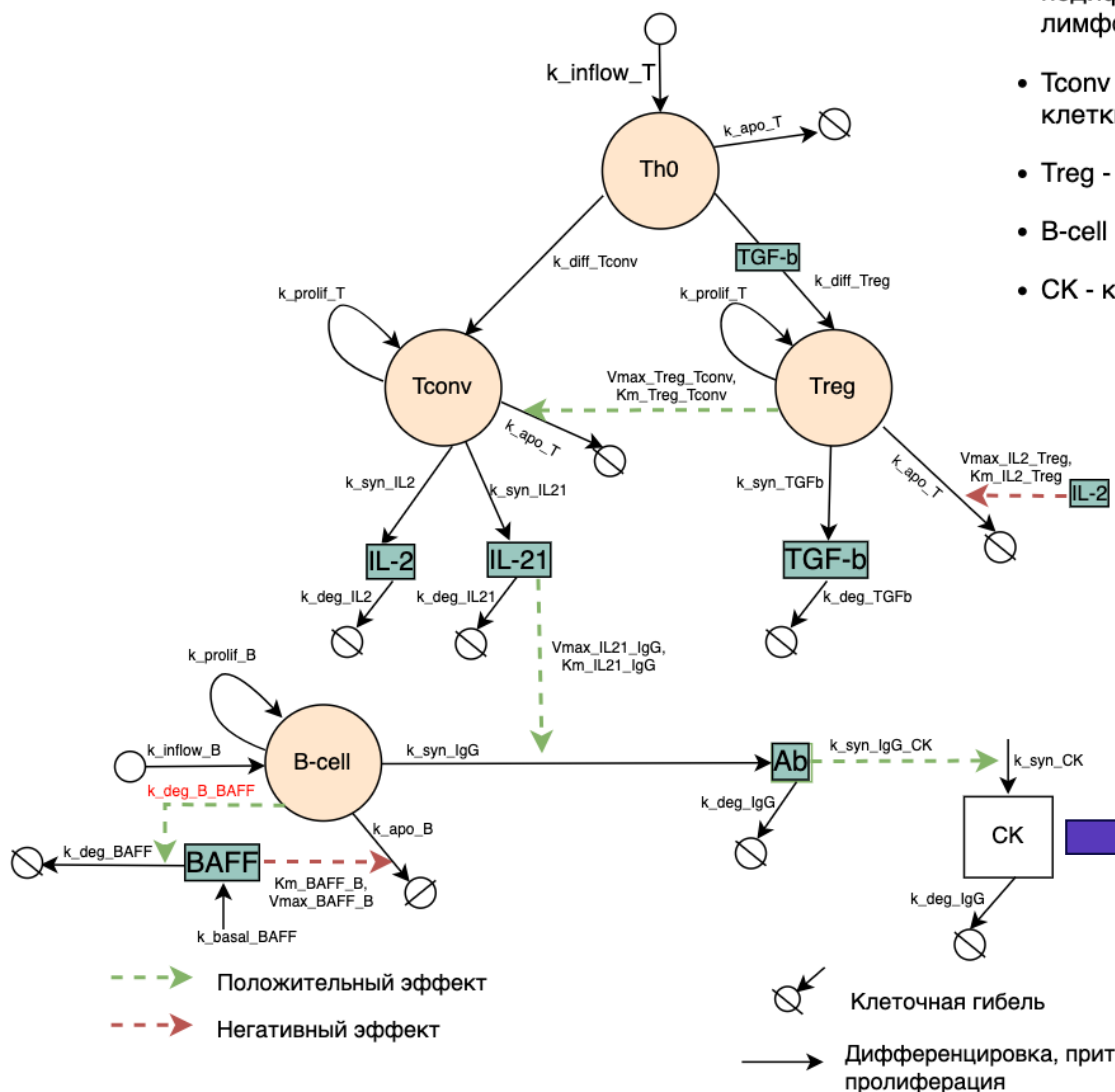
Цель и задачи

Разработать системную фармакологическую модель аутоиммунного заболевания дерматомиозит для поиска новых биологических мишеней

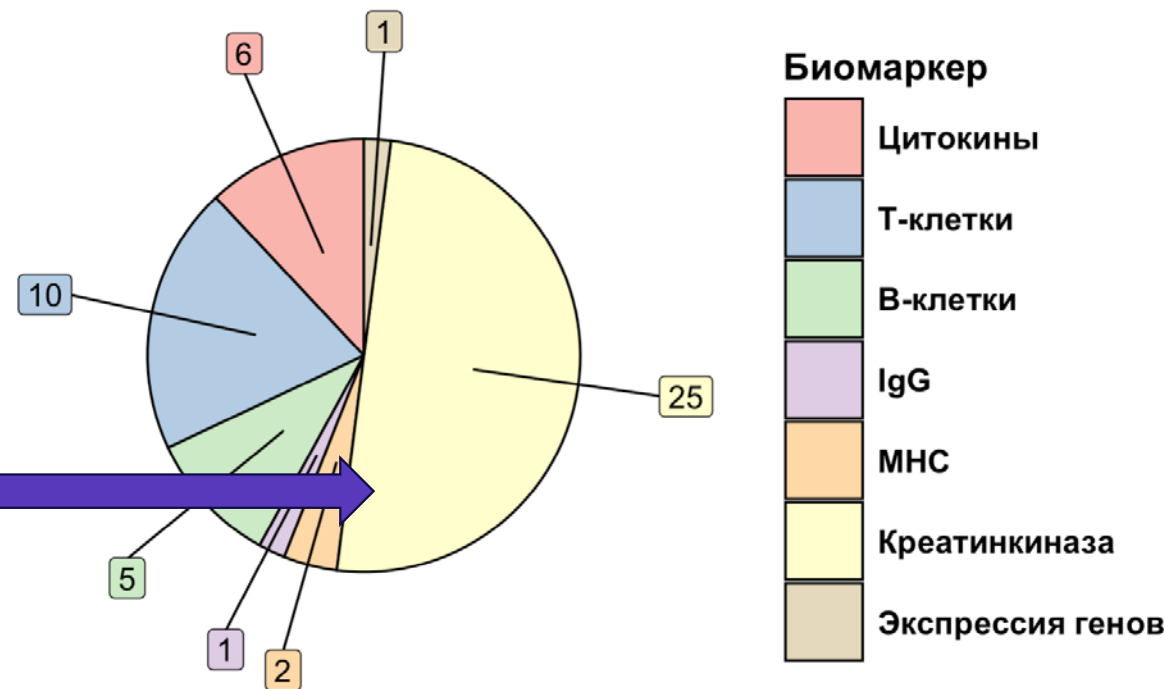


Реконструкция патофизиологии дерматомиозита

- Th0 - активированные недифференцированные Т-лимфоциты
- Tconv - Т-конвенциональные клетки
- Treg - регуляторные Т-лимфоциты
- B-cell - В-лимфоциты
- CK - креатинкиназа



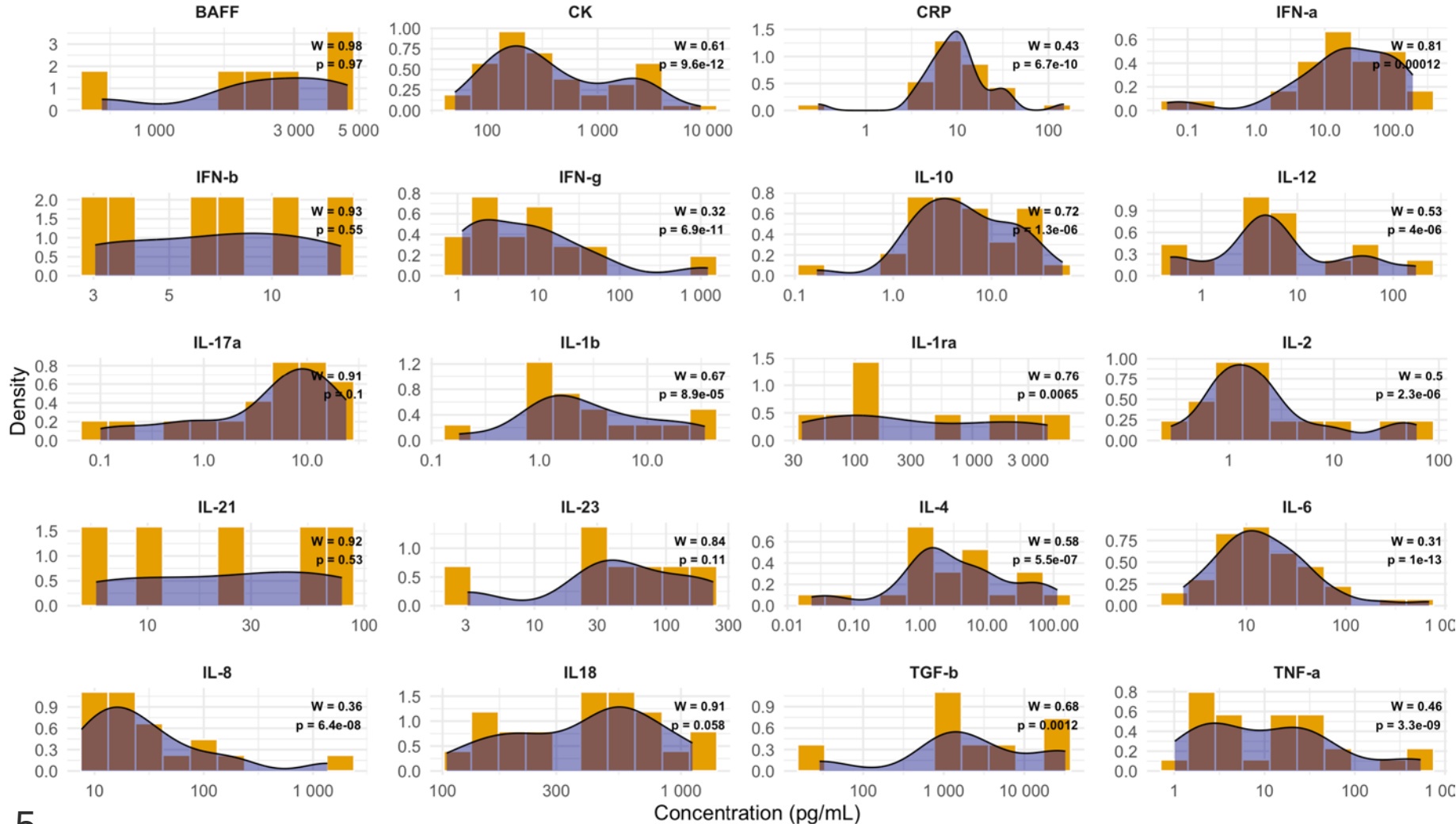
25 - Количество исследований



Распределения концентраций цитокинов

Distribution of Cytokine Concentrations

Log10 scale with density overlay. W = Shapiro-Wilk statistic



➤ Большие разбросы значений концентрации

➤ Для большинства цитокинов концентрации распределены нормально

➤ Для некоторых исследований меры центральной тенденции были преобразованы с использованием формулы Wan et al

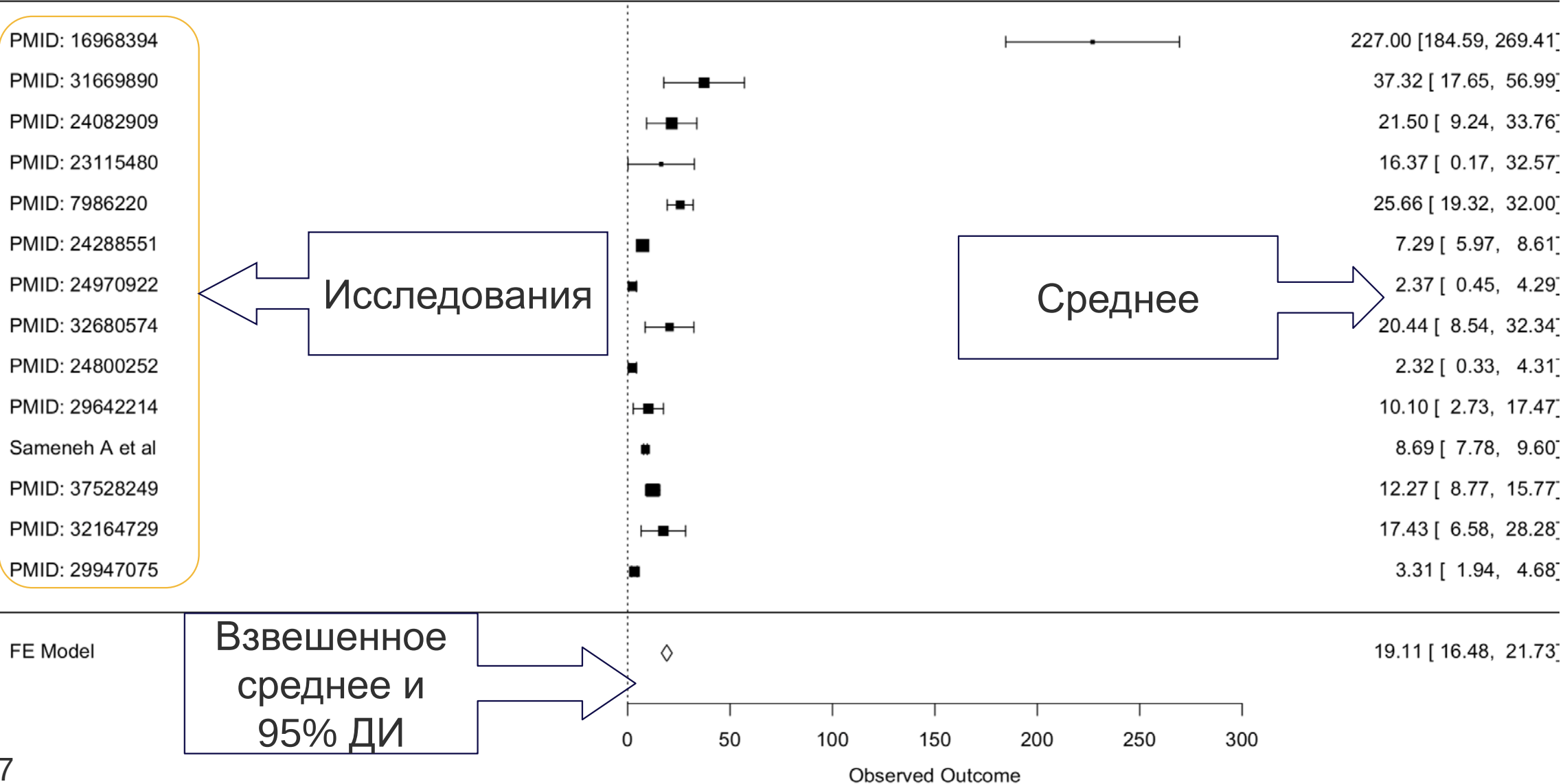


Мета-регрессия концентраций цитокинов

Цитокин	Независимая переменная	AIC	I^2
IFN-a	ILD + DISDUR	207.94	77.854
IFN-g	AGE * DISDUR	9865.98	97.895
IFN-b	No moderators	86.96	79.368
BAFF	AGE	126.07	85.159
BAFF	AGE + DISDUR	114.89	85.423
IL-2	No moderators	1.22e+20	99.993
IL-4	ILD + DISDUR	283773.06	97.623
IL-4	AGE + DISDUR	180095.07	96.735
IL-6	No moderators	10067.13	96.486
IL-8	No moderators	16339.41	91.605
IL-10	AGE	1003701.22	96.469
IL-17a	ILD * DISDUR	2157.86	98.833
TNF-a	DISDUR	443352.66	96.5
TGF-b	DISDUR	2515709.57	99.385
IL-23	ILD * AGE	226.41	96.277
IL-1b	ILD * DISDUR	1065.19	96.995
IL-21	ILD	603.44	98.237



Оценка взвешенного среднего на примере данных IL-6

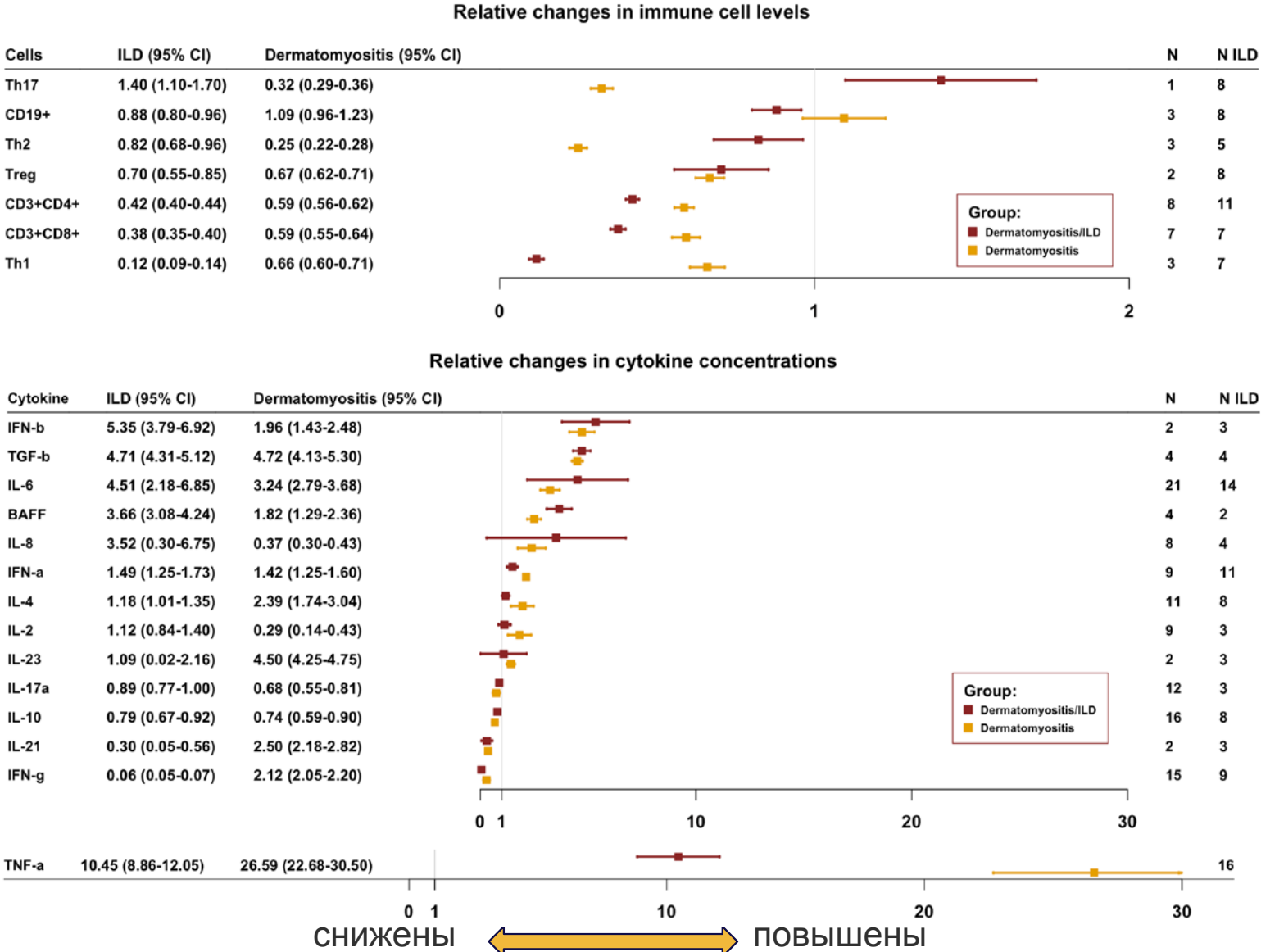


ИБЛ влияет на уровень провоспалительных факторов

Пациенты с ИБЛ отличаются по характеру воспалительных процессов от классического дерматомиозита и требуют различных подходов к моделированию.



Дальнейшая разработка модели проводится для пациентов с неосложненным ДМ.



Математическая модель

$$\frac{dTh_0}{dt} = k_{Th_0}^{inflow} - k_{diff}^{Tconv} * Th_0 - k_{diff}^{Treg} * Th_0 * (1 + TGFb) - k_{apoptosis} * Th_0 \quad (1)$$

$$\frac{dT_{conv}}{dt} = k_{diff}^{Tconv} * Th_0 + k_{prolif} * T_{conv} - \frac{Vmax_{Treg}^{Tconv} * T_{reg}}{Km_{Treg}^{Tconv} + T_{reg}} * T_{conv} - k_{apoptosis} * T_{conv} \quad (2)$$

$$\frac{dT_{reg}}{dt} = k_{diff}^{Treg} * Th_0 * (1 + TGFb) + k_{prolif} * T_{reg} - k_{apoptosis} * T_{reg} * (1 - \frac{Vmax_{IL2}^{Treg} * T_{reg}}{Km_{IL2}^{Treg} + T_{reg}}) * IL2 \quad (3)$$

$$\frac{dB}{dt} = k_{inflow}^B + k_{prolif}^B * B * (1 + \frac{Vmax_{CD40L}^B * CD40L}{Km_{CD40L}^B + CD40L}) - k_{apoptosis}^B * B * (1 - \frac{Vmax_{BAFF}^B * BAFF^2}{Km_{BAFF}^B + BAFF^2}) \quad (4)$$

$$\frac{dIgG}{dt} = k_{syn}^{IgG} * B * (1 + \frac{Vmax_{IL21}^{IgG} * IL21}{Vmax_{IL21}^{IgG} + IL21}) - k_{deg}^{IgG} * IgG \quad (5)$$

$$\frac{dCK}{dt} = k_{syn}^{CK} * (1 + k_{inflow}^{CKIgG} * IgG) - k_{deg}^{CK} * CK \quad (6)$$

$$\frac{dTGFb}{dt} = k_{syn}^{TGFb} * TGFb * (1 - \frac{TGFb}{K}) - k_{deg}^{TGFb} * TGFb \quad (7)$$

$$\frac{dIL2}{dt} = k_{syn}^{IL2} * T_{conv} - k_{deg}^{IL2} * IL2 \quad (8)$$

$$\frac{dIL21}{dt} = k_{syn}^{IL21} * T_{conv} - k_{deg}^{IL21} * IL21 \quad (9)$$

$$\frac{dBAFF}{dt} = k_{basal}^{BAFF} - k_{deg}^{BAFF} * BAFF * (1 + k_{deg}^{BAFFB} * B) \quad (10)$$

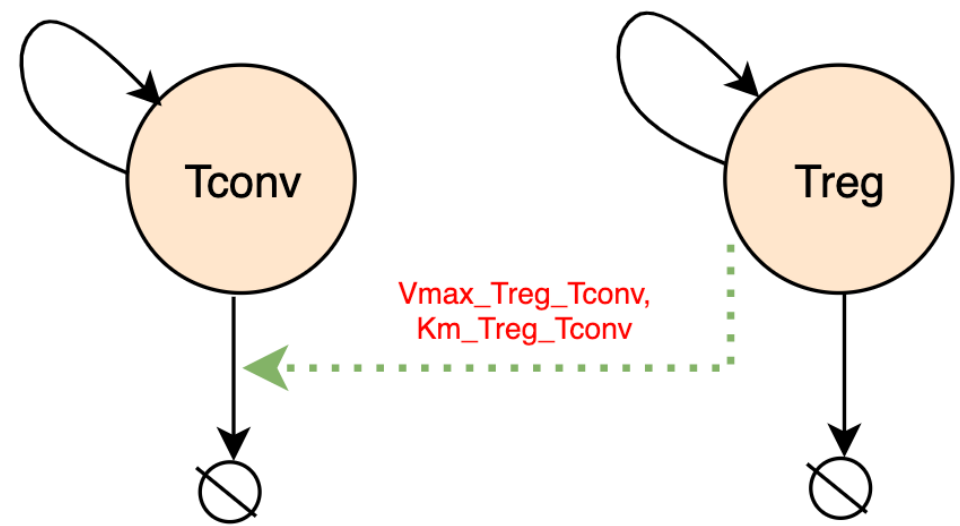
9 параметров – зафиксированы

10 параметров – численная оценка на in vitro/in vivo данных

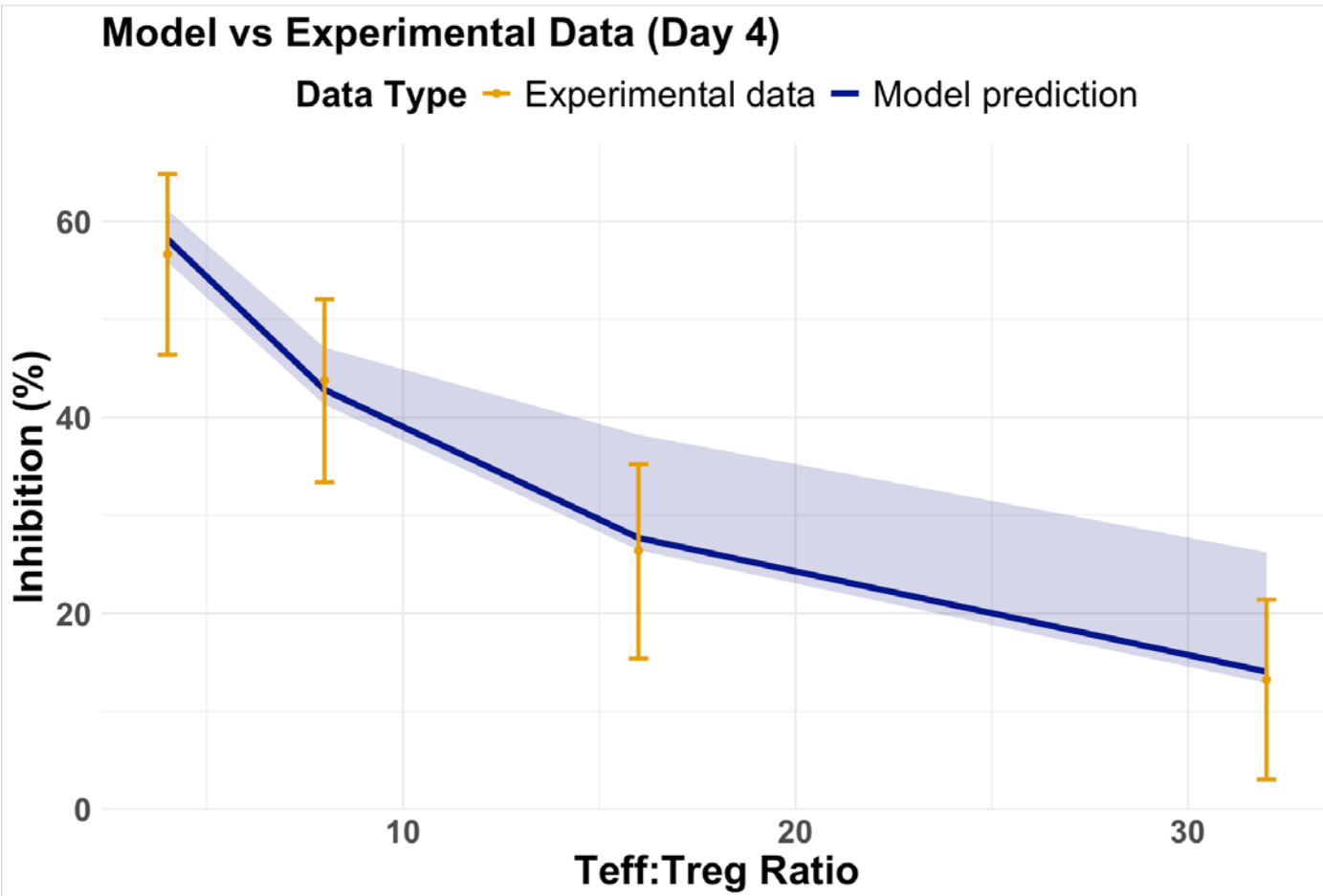
11 параметров – вычислены исходя из стационарных условий модели



In vitro параметризация подавления активности Т-хелперов



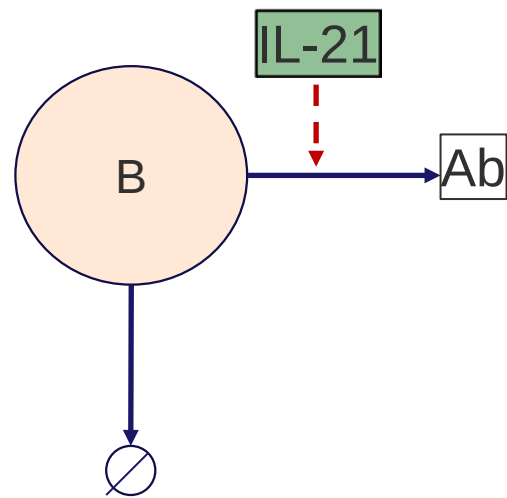
	Значение	RSE
$V_{max}^{T_{conv}}_{T_{reg}}$	0.23	14.1
$Km^{T_{conv}}_{T_{reg}}$	846.29	43



PMID: 21287339

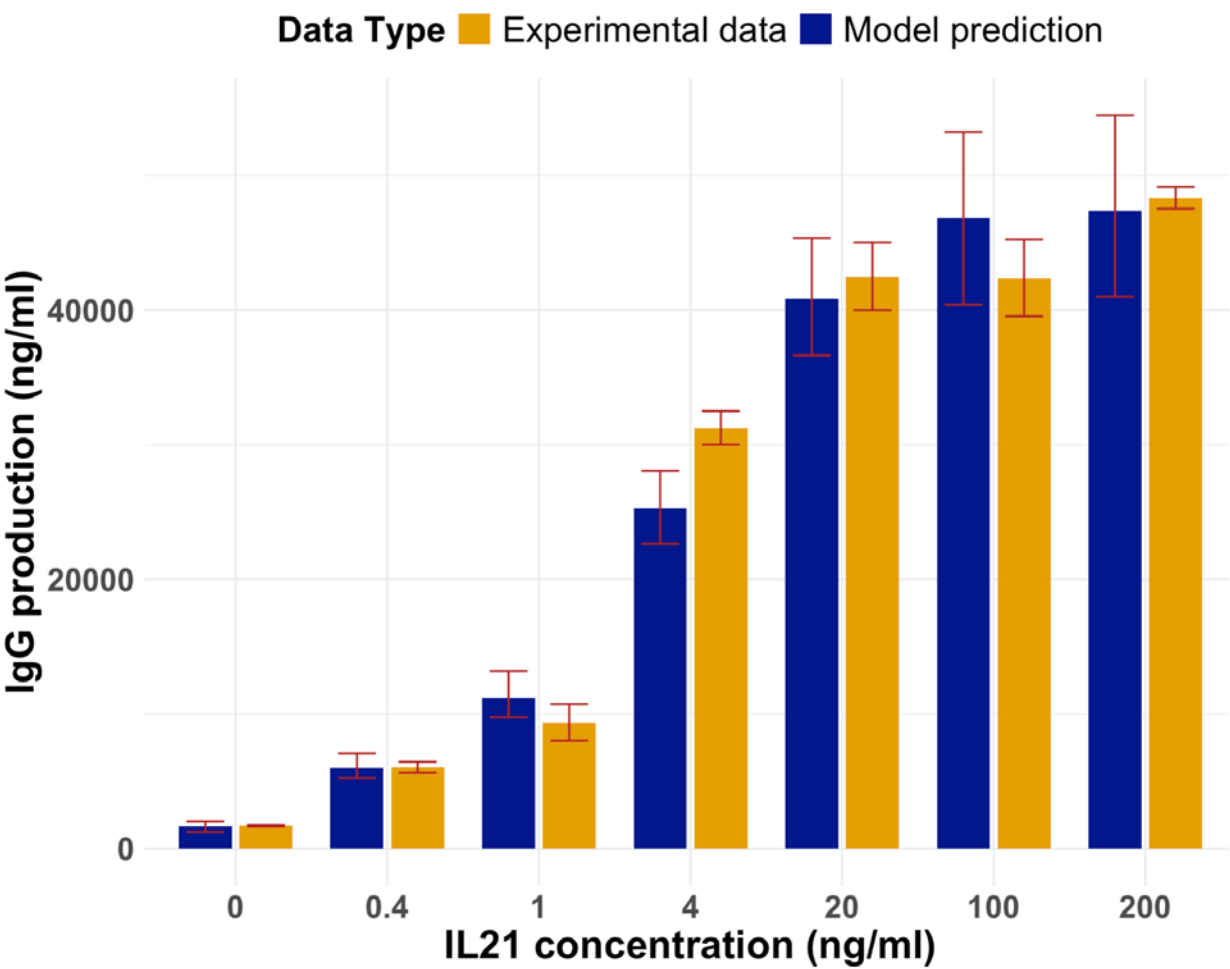


In vitro параметризация эффекта IL-21 на продукцию IgG



	Значение	RSE
$V_{max_{IgG}}^{IL21}$	28.57	13.1
$K_{m_{IgG}}^{IL21}$	3905.79	15.9

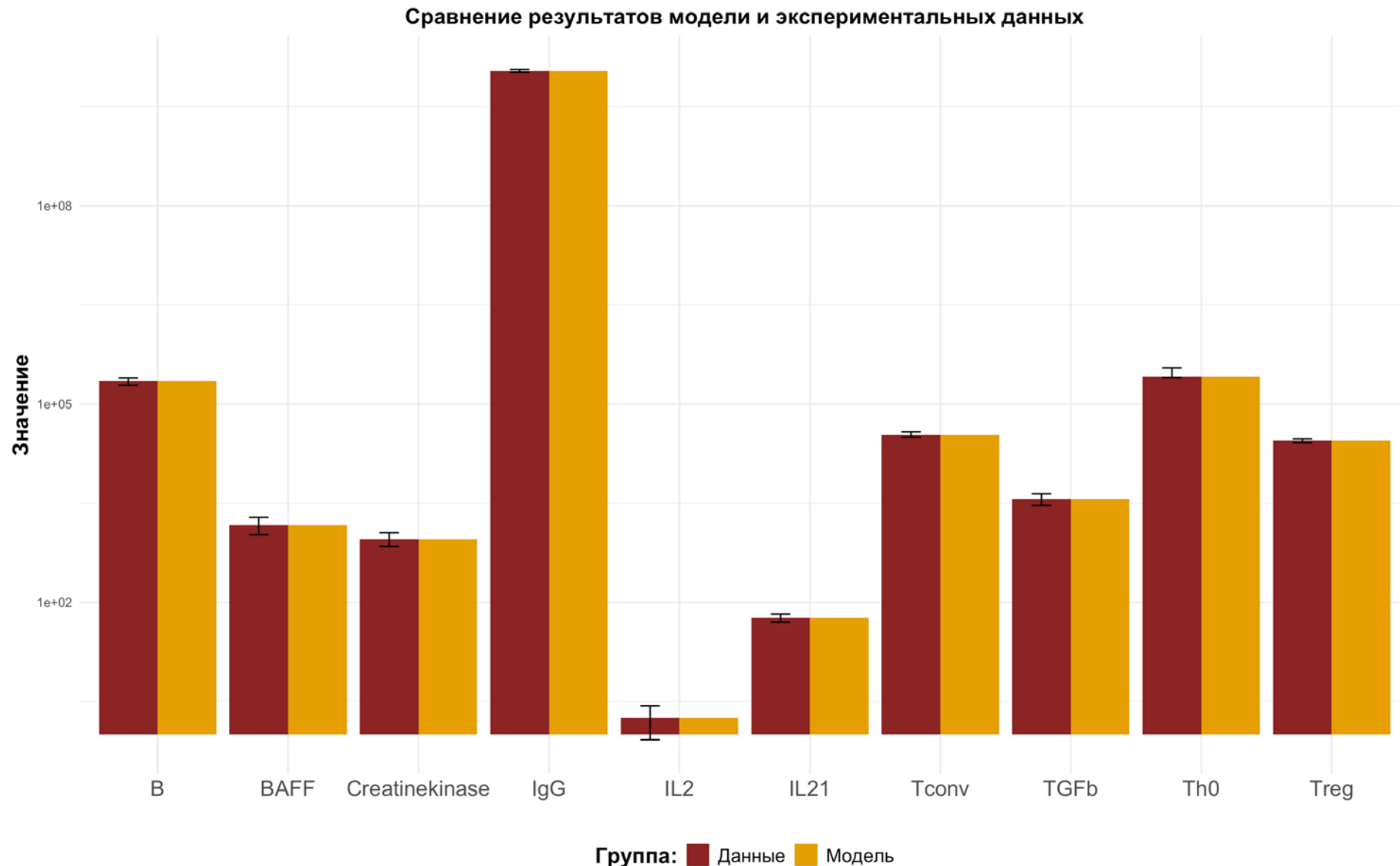
Effect of IL21 on IgG production (Day 12)



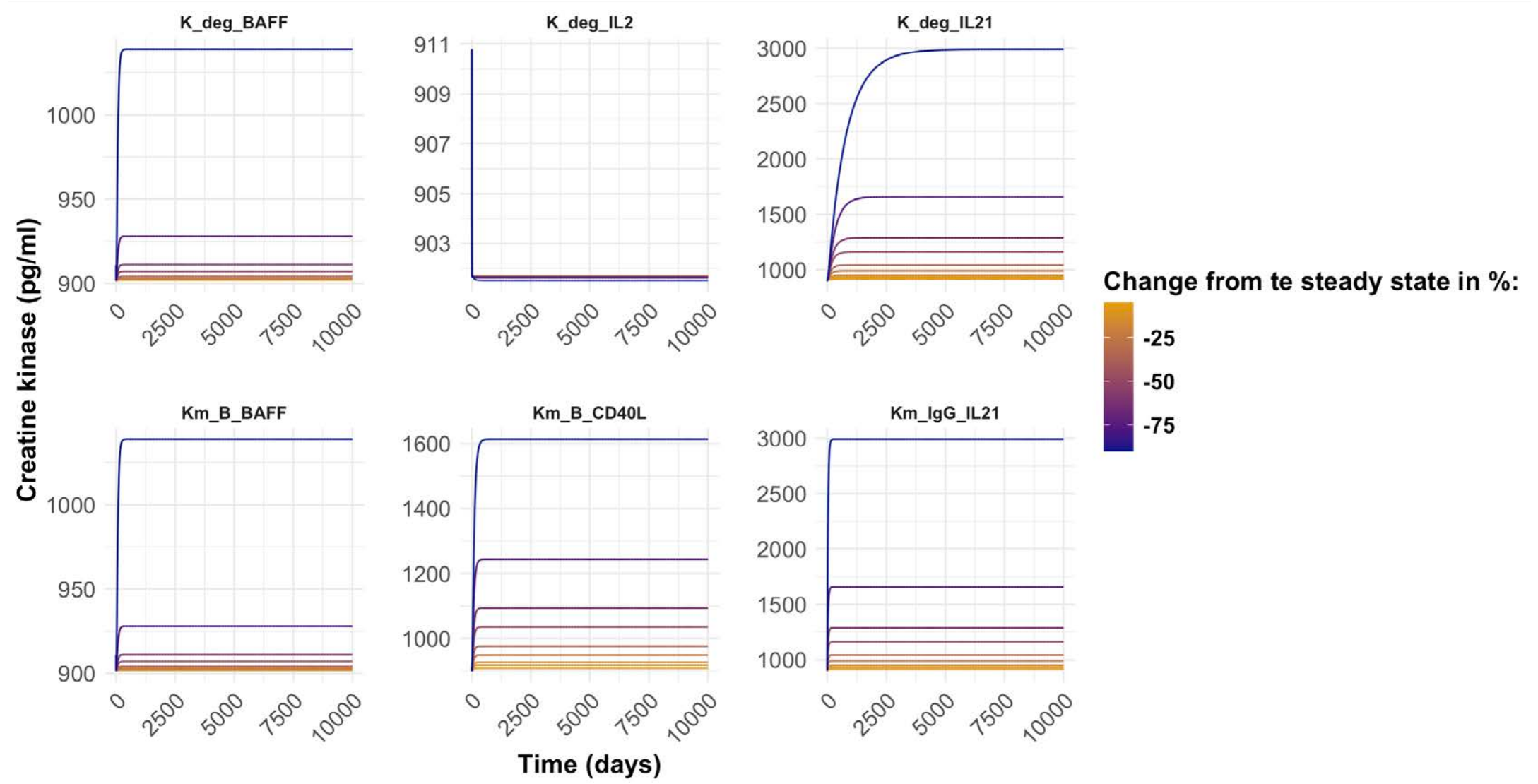
PMID: 15100251



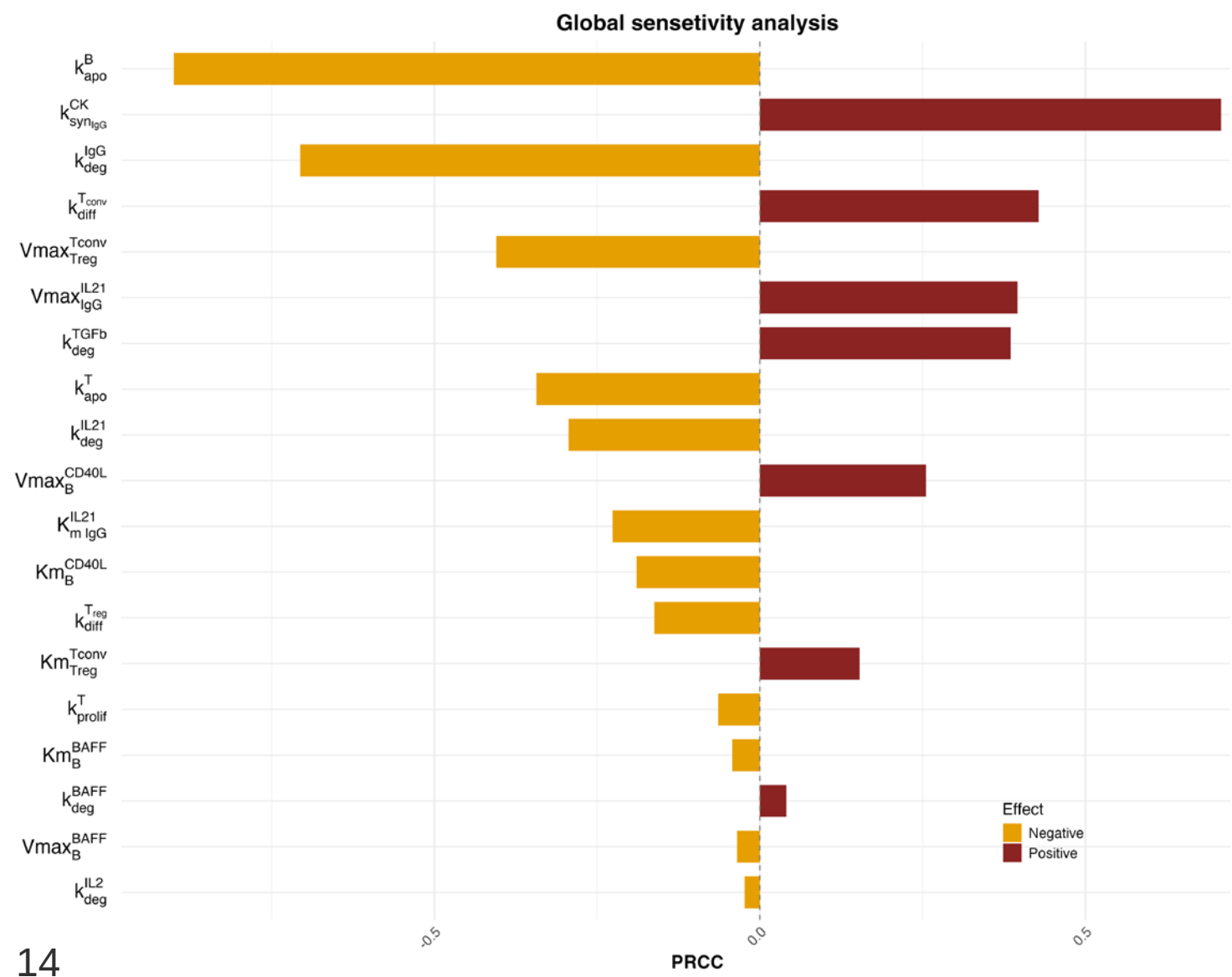
Модель описывает стационарные данные



Локальный анализ чувствительности



Глобальный анализ чувствительности



IgG, ИЛ-21 и В-клетки

- ИЛ-21 и CD40L – потенциальная биологическая мишень для лечения дерматомиозита
- Влияние IgG на уровень креатинкиназы подтверждается эффектом IVIG терапии
- Терапии направленные на В-клетки могут оказывать сильный эффект (Ритуксимаб)
- Система не чувствительна к BAFF, что подтверждается отсутствием эффективности препарата анти-BAFF (Белимумаб)

Выводы

- На основе литературного поиска составлена схема иммунных процессов дерматомиозита и собраны данные уровней иммунных клеток и цитокинов в плазме крови
- Проведен мета-анализ агрегированных данных, с помощью которого определены взвешенные средние уровни иммунных клеток и цитокинов у пациентов с ДМ.
- Построена математическая модель дерматомиозита, представляет собой систему ОДУ из 10 уравнений и включает 30 параметров.
- Анализ модели позволил сформулировать следующие выводы:
 1. В-клетки и аутоантитела вносят существенный вклад в патогенез
 2. IL-21 и CD40L могут выступать потенциальными биологическими мишенями для разработки лекарственных препаратов
 3. BAFF не влияет на уровень креатинкиназы, что согласуется с низкой эффективностью анти-BAFF терапии при дерматомиозите



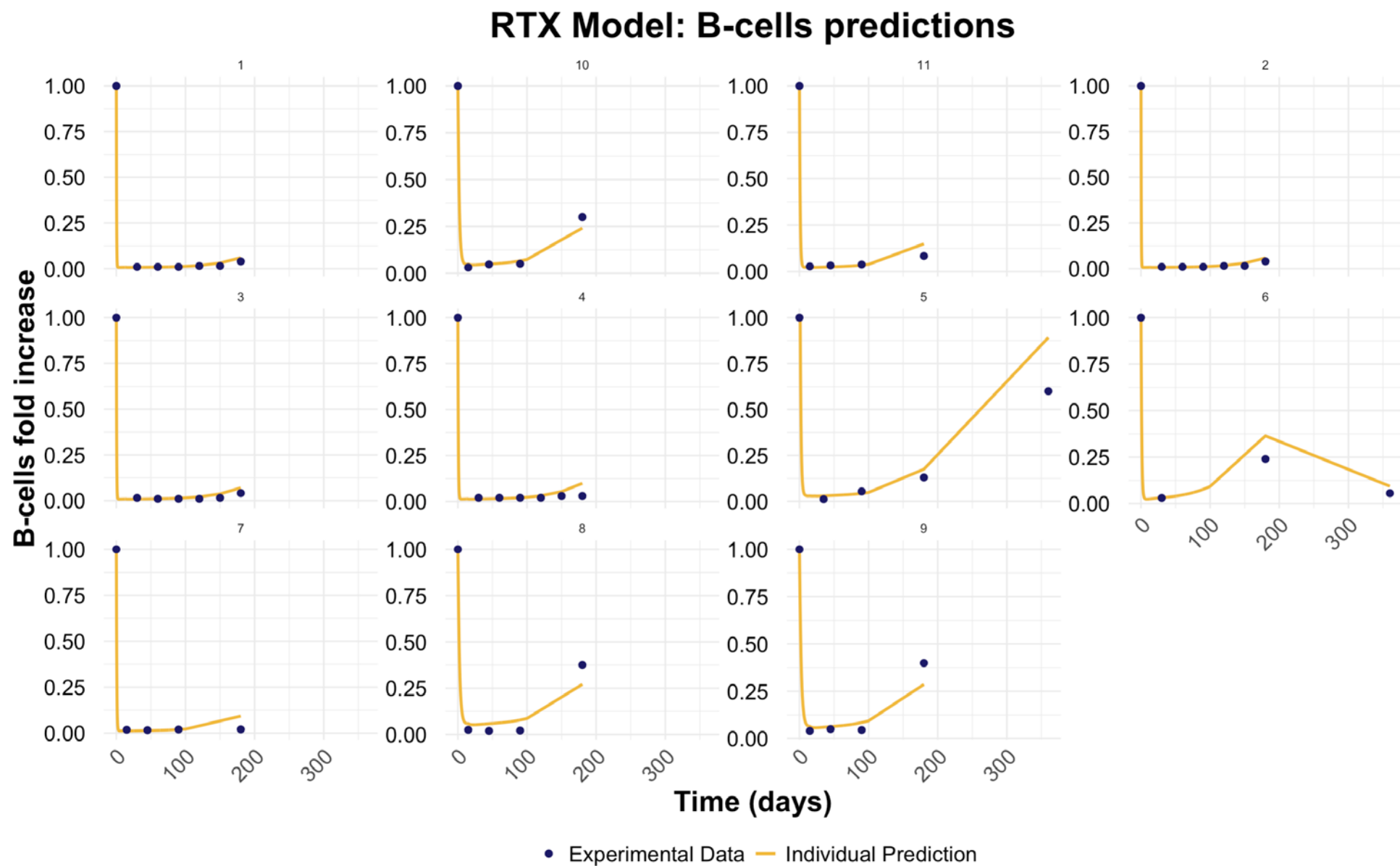
Спасибо за внимание!

16 октября 2025г

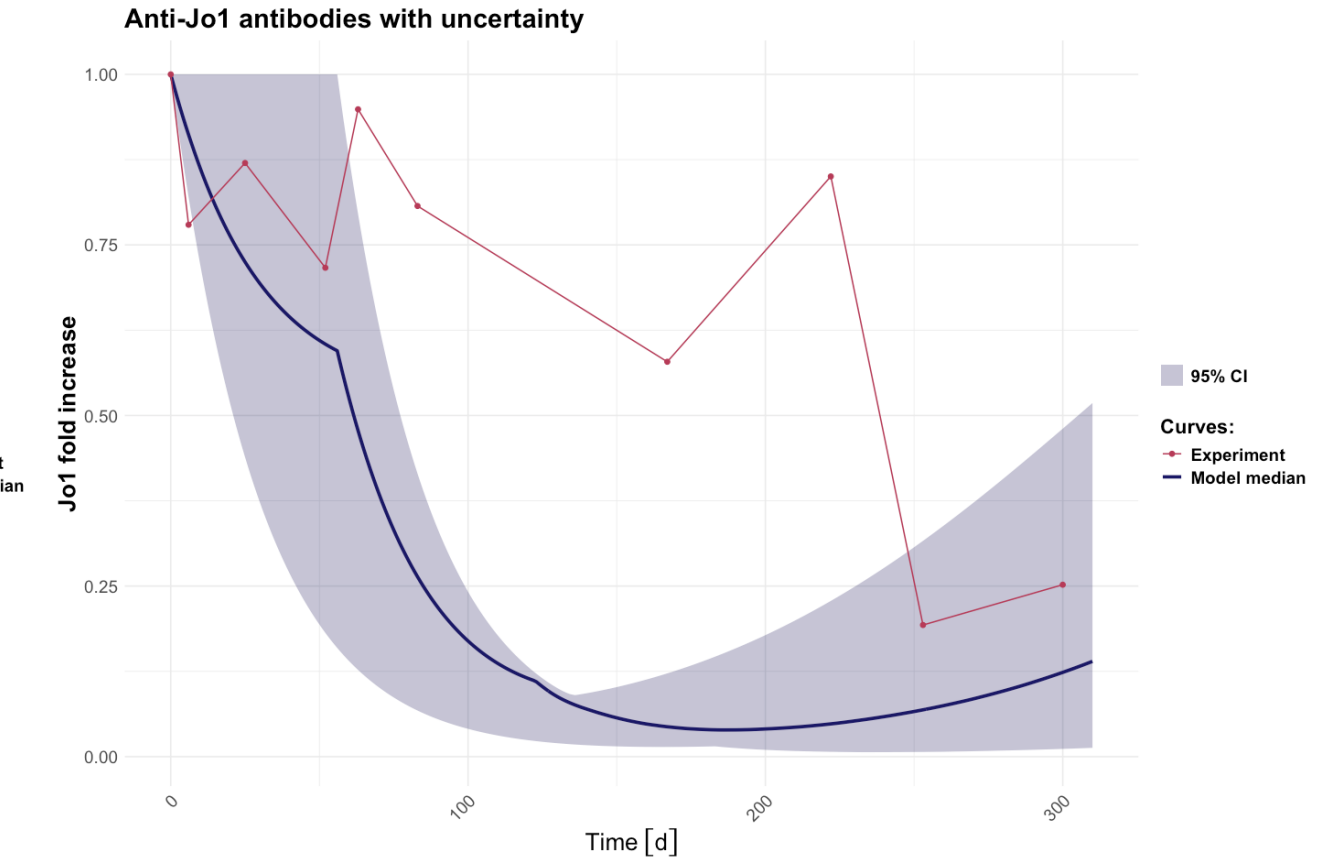
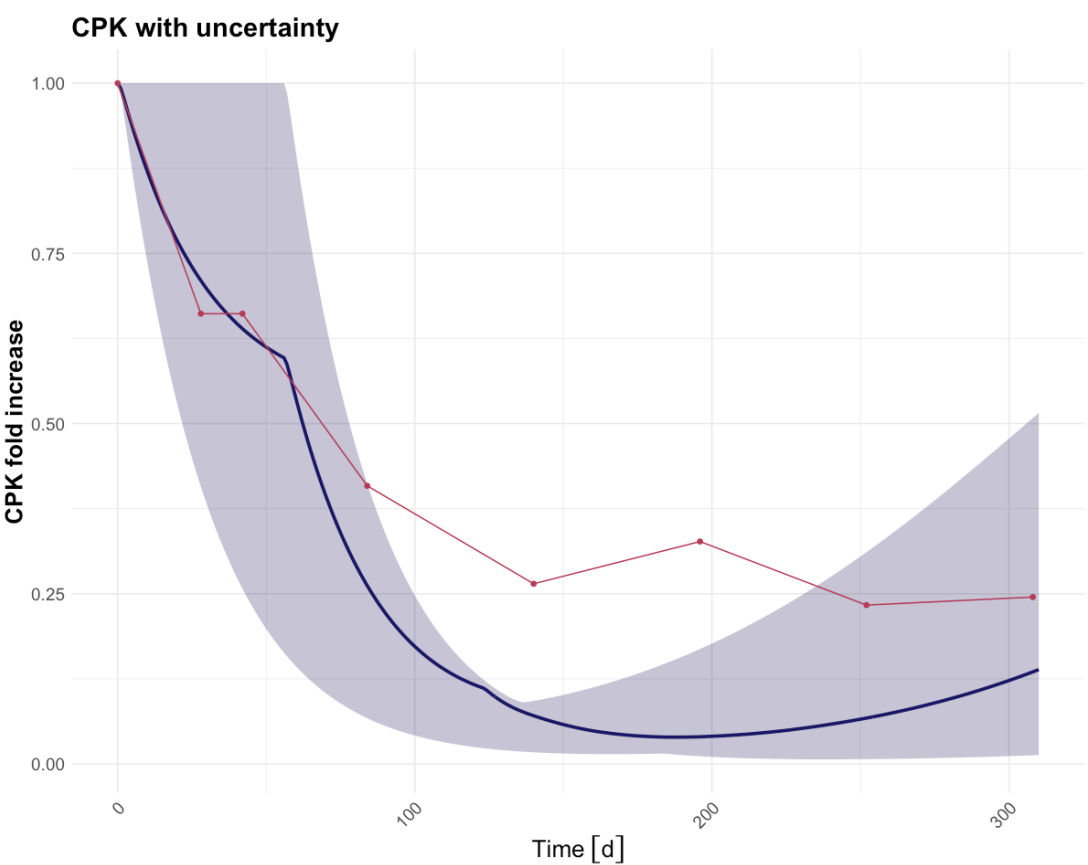


Back up

Rituximab model calibration



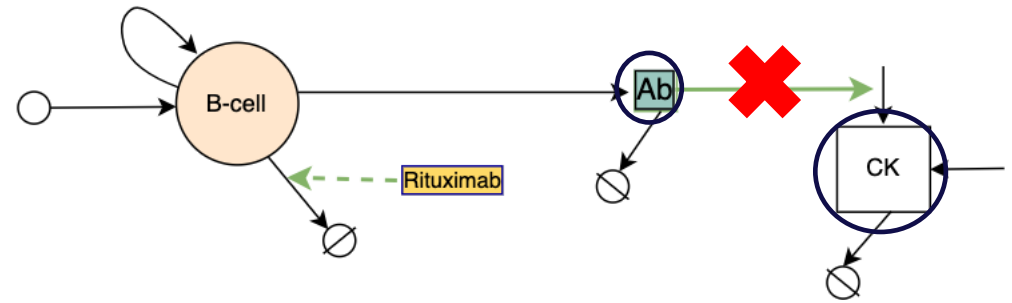
Rituximab CPK and autoAb validation



Cohort 1: 0 and 1 week RTX dosage

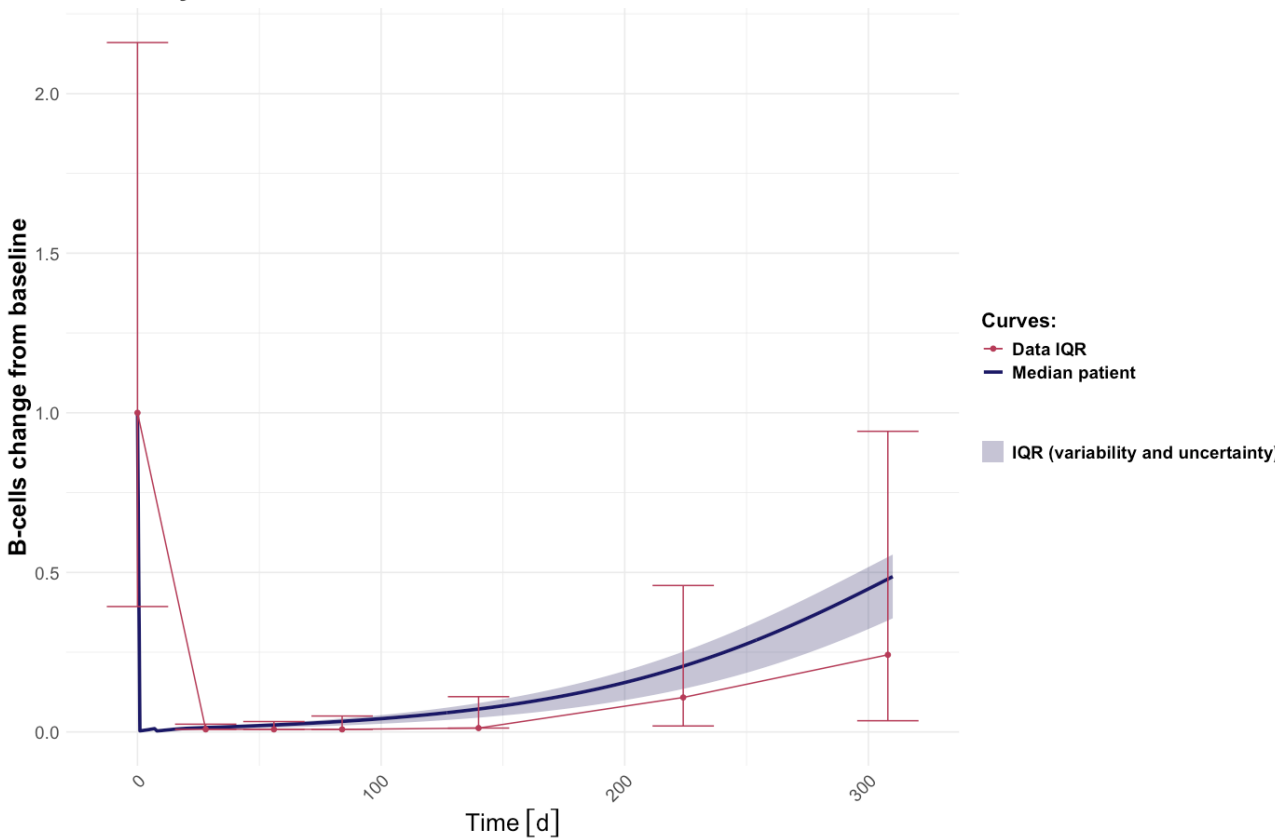
Cohort 2: 8 and 9 week RTX dosage

200 patients with IIM (even juvenile)

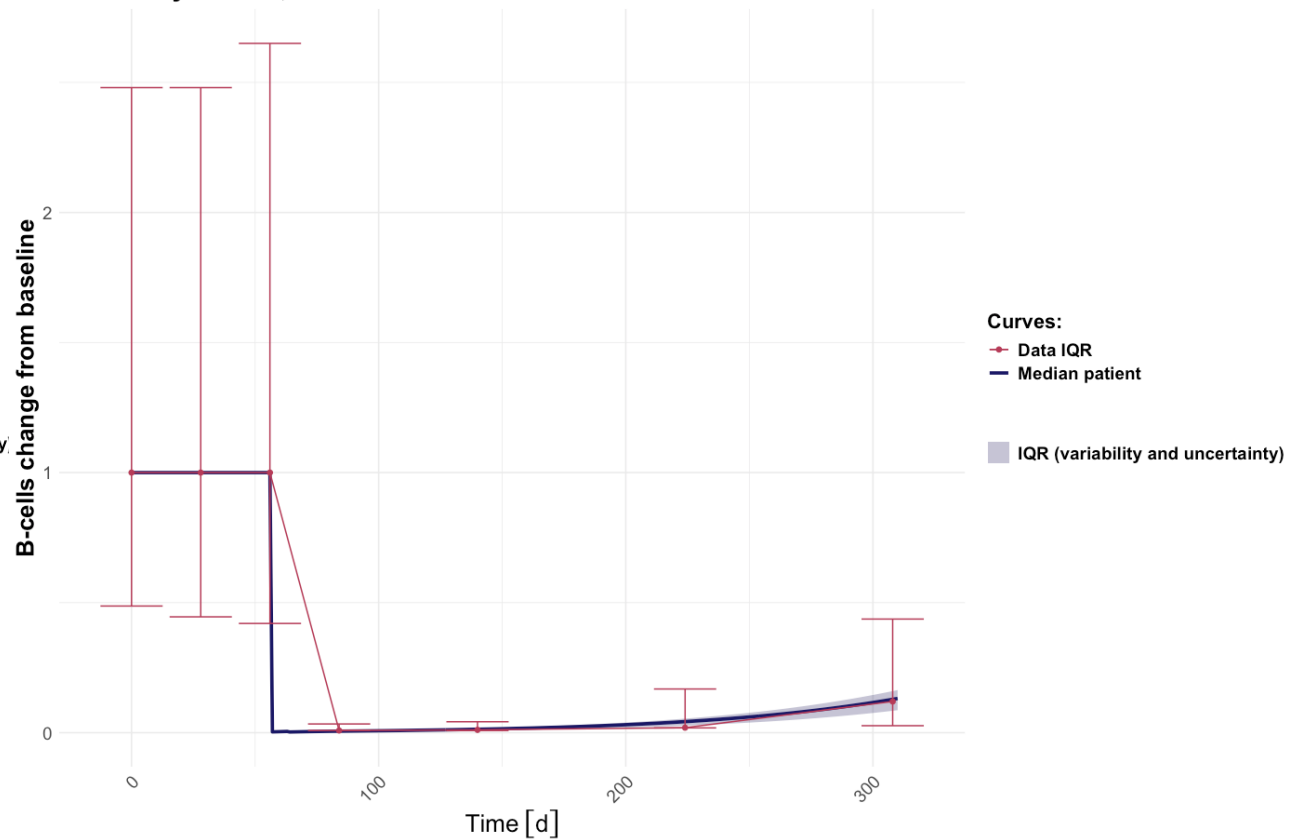


Rituximab B-cells validation

B-cells dynamics, RTX dose at 0 and 1 week



B-cells dynamics, RTX dose at 8 and 9 week



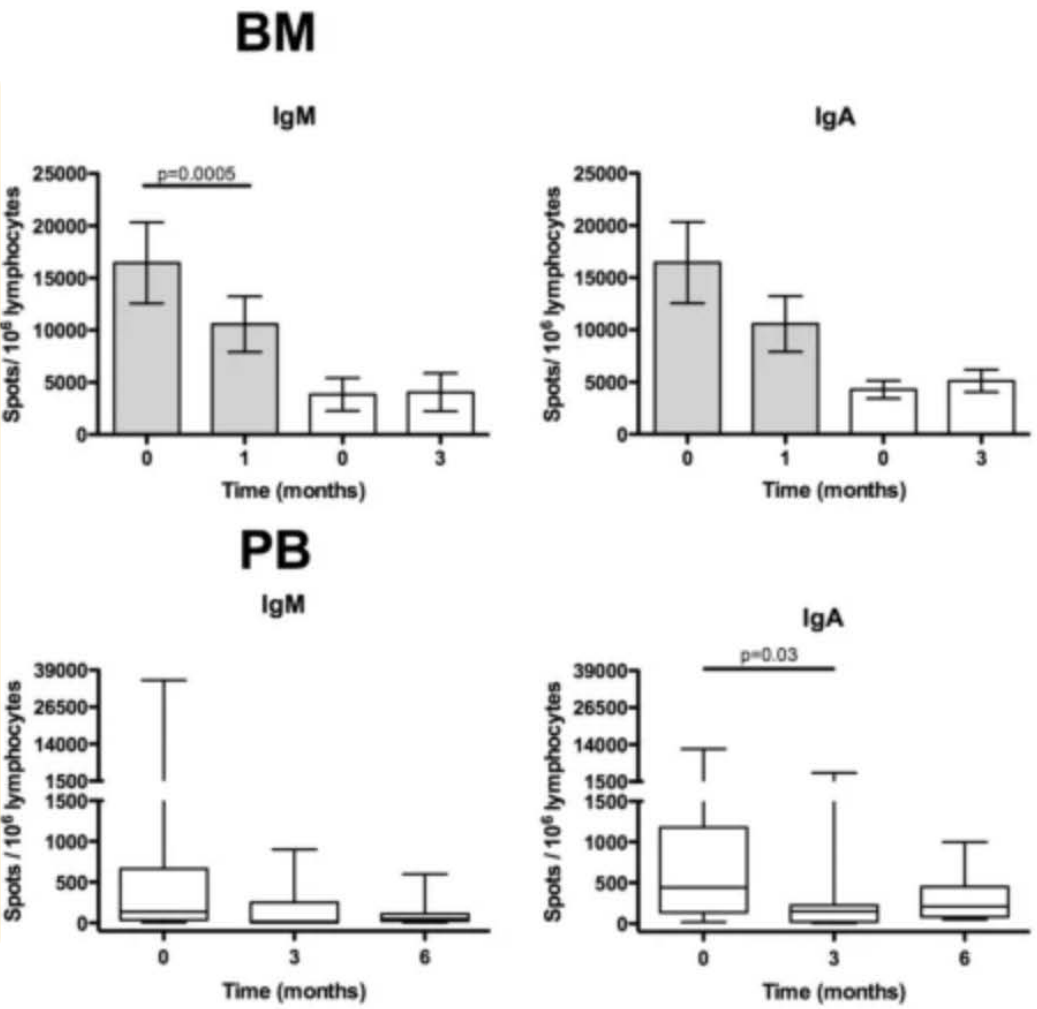
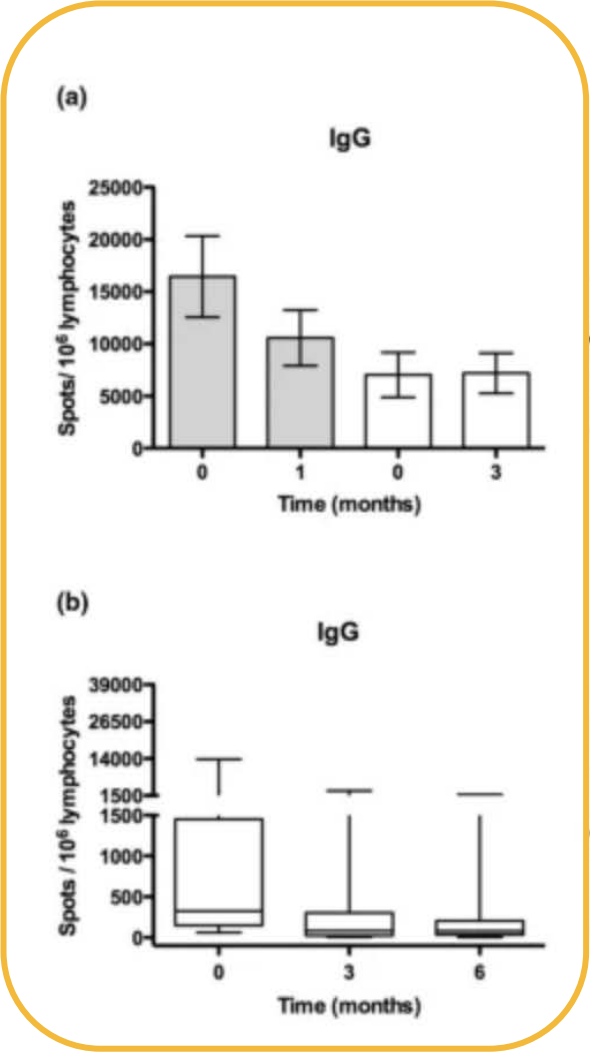
Strong B-cells depletion



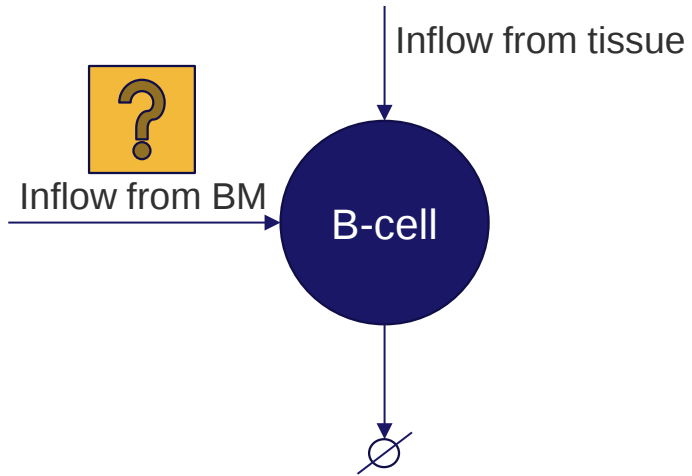
Weak IgG decreasing in experimental data



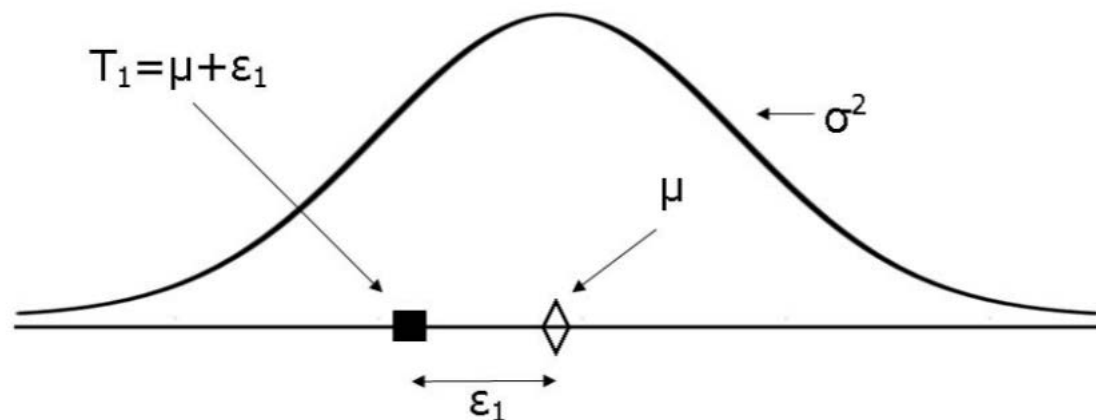
The model does not take into account the behavior of B cells in the bone marrow



In RA patients, there is complete depletion of B cells in the PB but not in the BM



Методология мета-анализа



Фиксированные эффекты

1. $T_i = \mu + e_i$

4. $Lower\ Limit = \bar{T}_\bullet - 1.96 * SE(\bar{T}_\bullet)$

2.
$$\bar{T}_\bullet = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

$$Upper\ Limit = \bar{T}_\bullet + 1.96 * SE(\bar{T}_\bullet)$$

w_i - вес исследования (количество пациентов)

3.
$$v_\bullet = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Мета-регрессия:

$$\hat{\theta}_k = \theta + \beta x_k + \epsilon_k$$

Для категориальных регрессоров:

$$D_g = \begin{cases} 0 : & \text{Subgroup A} \\ 1 : & \text{Subgroup B.} \end{cases}$$



$$\hat{\theta}_k = \theta + \beta D_g + \epsilon_k$$



Оценка параметров in vitro

Параметр	Значение параметра	ЕИ	RSE %	PMID
V_{max}^{BAFF}	0.49	-	10.3	22792388
K_m^{BAFF}	32155	пг/мл	35.6	22792388
V_{max}^{CD40L}	1.15		8.38	16391518, 16313359
K_m^{CD40L}	57.94	пг/мл	20.4	16391518, 16313359
V_{maxIgG}^{IL21}	28.57	--	13.1	15100251
$K_m^{IL21}_{IgG}$	3905.79	пг/мл	15.9	15100251
$K_m^{Treg}_{IL2}$	114741.76	пг/мл	23.3	31555356
$V_{max}^{Treg}_{IL2}$	3.31	-		31555356
$V_{max}^{Tconv}_{Treg}$	0.23	-	14.1	21287339
$K_m^{Tconv}_{Treg}$	846.29	Клетки/мл	43	21287339

