

Системная модель количественной фармакологии заболевания дерматомиозит

Научный руководитель – Волкова Алина Андреевна

Киреев Борис Владимирович

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: boriskakireev@gmail.com

Аутоиммунные воспалительные миопатии – заболевания с характерными повреждениями мышечной ткани иммунными клетками. В частности, дерматомиозит, являясь воспалительной миопатией, приводит также к патологическим процессам в кожных покровах [2]. Эффективность стандартной терапии глюкокортикоидами и иммуносупрессантами ограничена рефрактерностью отдельных групп пациентов, а среди зарегистрированных терапий нет ни одного таргетного препарата [1, 3]. Целью данной работы является построение системной фармакологической модели дерматомиозита, которая позволит определить новые биологические мишени в патогенезе дерматомиозита и эффективные таргетные лекарственные препараты и их комбинации.

Реконструкция патофизиологии дерматомиозита, сбор иммунологических данных пациентов и составление системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) были выполнены на основе систематического обзора литературы. Для определения стационарных значений концентраций лимфоцитов и цитокинов в плазме крови пациентов был проведен мета-анализ с использованием библиотеки “metafor” в R (4.3.3). Калибровки параметров модели осуществлялась последовательным подходом: 11 параметров зафиксированы на литературных данных, 12 параметров были оценены на основе *in vitro/in vivo* экспериментов, 10 параметров вычислены исходя из стационарных условий модели. Валидация модели проводилась с использованием данных клинического исследования анти-CD20 антитела ритуксимаб (NCT00106184).

Разработанная математическая модель представляет собой систему из 11 ОДУ и описывает патогенез дерматомиозита, динамику креатинкиназы, как биомаркера поражения мышечной ткани, а также фармакокинетику/фармакодинамику ритуксимаба в подгруппе пациентов с дерматомиозитом без интерстициальной болезни легких. Модель успешно валидирована на данных исследования терапии ритуксимабом и адекватно описывает деплецию В-клеток и динамику мышечных ферментов. Результаты анализа чувствительности модели позволили установить значимый вклад IL-21 и CD40L в регуляцию уровня креатинкиназы, что определяет их как потенциальные мишени для таргетной терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 23-71-10051.

Источники и литература

- 1) Guo J. et al. Pharmacological Strategies in Dermatomyositis: Current Treatments and Future Directions //Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, T. 30, 2024, Стр. e944564-1.
- 2) Krathen M. S., Fiorentino D., Werth V. P. Dermatomyositis. - Current directions in autoimmunity, 2008. T. 10, Стр. 313.
- 3) Mimura T., Kanda H., Kubo K. Treatment of steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis //Nihon rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine. – 2001. – T. 59. – №. 10. – С. 2062-2070.