

Изучение активации В-клеточного иммунитета при помощи системного моделирования

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

Угольков Ярослав Александрович

Аспирант

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

E-mail: ugol24d@gmail.com

Нарушение механизмов центральной и периферической толерантности В-клеточного иммунного ответа, сопровождающееся избыточной активацией и экспансией аутореактивных клонов, является одним из ключевых факторов патогенеза аутоиммунных заболеваний (1). Несмотря на прогресс в изучении иммунорегуляторных процессов, терапевтический эффект существующих препаратов остается недостаточным: значительная доля пациентов не достигает клинически значимого ответа, что требует дальнейшего количественного изучения механизмов регуляции В-клеточного ответа и поиска новых терапевтических мишеней (2).

Целью работы являлась количественная оценка потенциальных терапевтических мишеней при аутоиммунных заболеваниях на основе построения системно-фармакологической модели В-клеточного иммунного ответа.

Разработанная модель состоит из 20 нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, отражающих динамику различных популяций не активированных В-клеток, антитело-секретирующих клеток (АСК) и концентрации IgG в различных органах. Рабочий процесс разработки модели осуществлён согласно рекомендациям, изложенным в (3). Из 31 параметра модели 26 заданы на основе опубликованных данных, полученных при систематическом анализе литературы, а 5 оценены методом максимального правдоподобия по данным 6 исследований. Оценка параметризации модели проводилась с использованием информационно-теоретических критериев, анализа идентифицируемости параметров, а также сопоставления модельных прогнозов с экспериментальными наблюдениями. Относительные стандартные ошибки для точечных оценок рассчитывались на основе матрицы Фишера и методом профилирования функции правдоподобия были меньше 45%. Проверка устойчивости решения обратной задачи и достижения единого минимума целевой функции, выполненная посредством многократной калибровки при различных начальных значениях параметров, показала, что вариабельность точечных оценок не превышала 10% от исходных значений. Внешняя валидация по данным динамики IgG из пяти независимых источников продемонстрировала среднее расхождение между прогнозируемыми и наблюдаемыми значениями около 25%. Анализ чувствительности модели, выполненный с применением локального анализа и глобального анализа методом eFAST, показал высокую чувствительность максимальных и равновесных количеств АСК во вторичных лимфоидных органах к параметру, характеризующему скорость их образования: изменение этого параметра на $\pm 20\%$ приводило к более чем двукратной вариации количества клеток. В то же время численность АСК в костном мозге определялась скоростью их миграции из кровотока, интерпретируемой как показатель доступности ниш выживания. Предложенная модель может использоваться как вычислительный модуль математической платформы для *in silico*-анализа В-клеточного ответа и приоритизации потенциальных терапевтических мишеней при аутоиммунных заболеваниях.

Источники и литература

- 1) Musette P, Bouaziz JD. B Cell Modulation Strategies in Autoimmune Diseases: New Concepts. *Front Immunol* (2018) 9:622. doi: 10.3389/fimmu.2018.00622
- 2) Vital EM, Merrill JT, Morand EF, Furie RA, Bruce IN, Tanaka Y, Manzi S, Kalunian KC, Kalyani RN, Streicher K, et al. Anifrolumab efficacy and safety by type I interferon gene signature and clinical subgroups in patients with SLE: post hoc analysis of pooled data from two phase III trials. *Ann Rheum Dis* (2022) 81:951–961. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221425
- 3) Sokolov V, Peskov K, Helmlinger G. “A Framework for Quantitative Systems Pharmacology Model Execution.” Berlin, Heidelberg: Springer. p. 1–46 doi: 10.1007/164_2024_738