

Modeling Within-Host Dynamics of Influenza Virus Infection Including Immune Responses

Autors:

Kasia A. Pawelek (University of South Carolina Beaufort)

Giao T. Huynh's (Oakland University)

Michelle Quinlivan (Irish Equine Centre)

Ann Cullinane (Irish Equine Centre)

Libin Rong (Oakland University)

Alan S Perelson (Los Alamos National Laboratory)

Цель работы:

- Исследовать, какие биологические параметры могут привести к изменению вирусной нагрузки, наблюдаемому при не осложненной вирусной инфекции гриппа.

Гипотеза

- Врожденное иммунный ответ, такой как убийство инфицированных клеток, опосредованное естественными клетками-киллерами (NK клетки), и противовирусный эффект интерферона ((в основном IFN- α/β), могут объяснить первое быстрое снижение вирусной активности и последующую вторую пиковую виремию, а также то, что адаптивный иммунный ответ (CD8+ Т-клетки) необходим для окончательного удаления вируса.

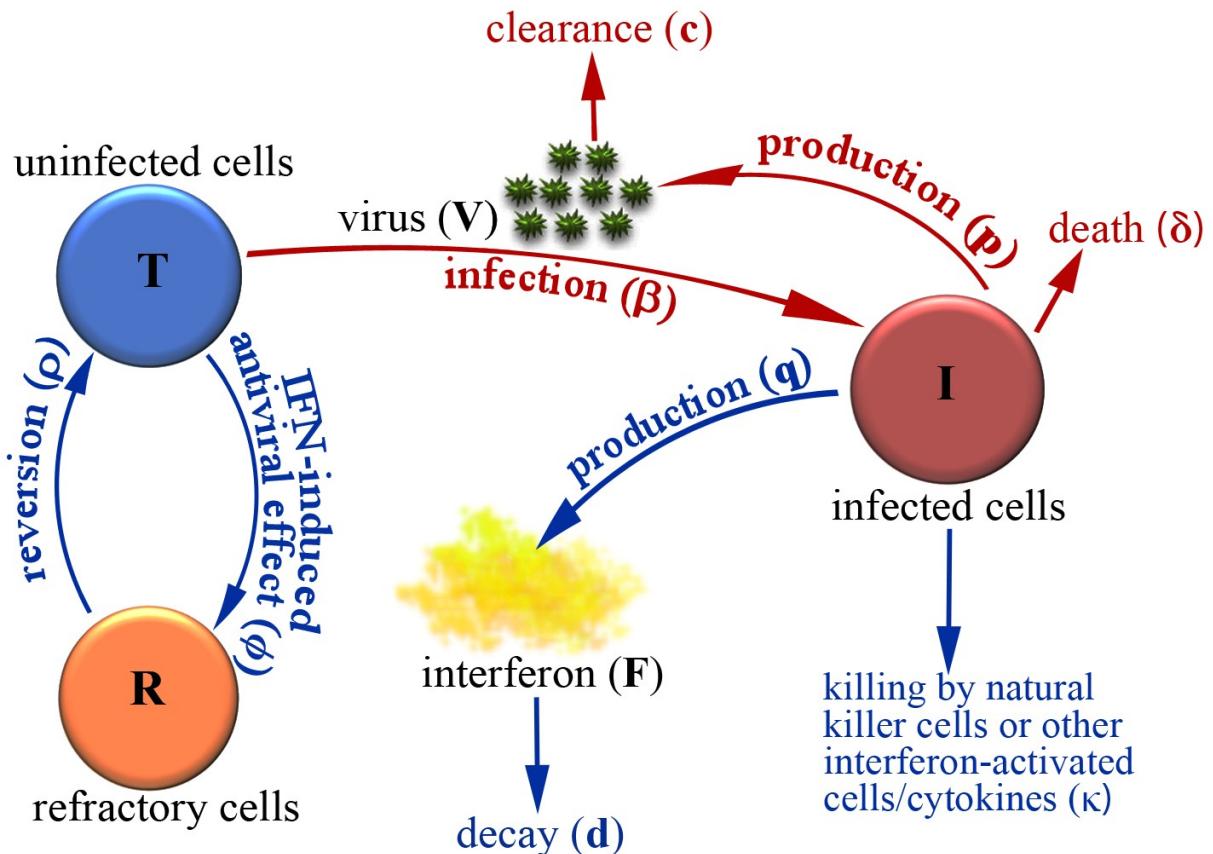
Данные

- Данные были получены в результате экспериментального испытания 6 невакцинированных пони, инфицированных ЕIV A/eq/Kildare/89 (H3N8). Носовые выделения собирали ежедневно в течение 10 дней после вызова и количественно определяли количество копий РНК вируса гриппа на миллилитр (ml). Также были собраны образцы крови для количественной оценки кратных изменений экспрессии цитокинов, включая IFN, в течение 1-5 дней после вызова по сравнению с днем, предшествующим вызову.

Основные предположения модели:

- После того, как рецептор не инфицированной клетки провзаимодействовал с интерфероном, клетка переходит в защищенное состояние.
- Количество активированных NK-клеток пропорционально уровню IFN

Symbol	Definition
T	Uninfected epithelial cells that are susceptible to infection
I	Infected epithelial cells
R	Epithelial cells in the refractory state
V	Viral load
F	Interferon



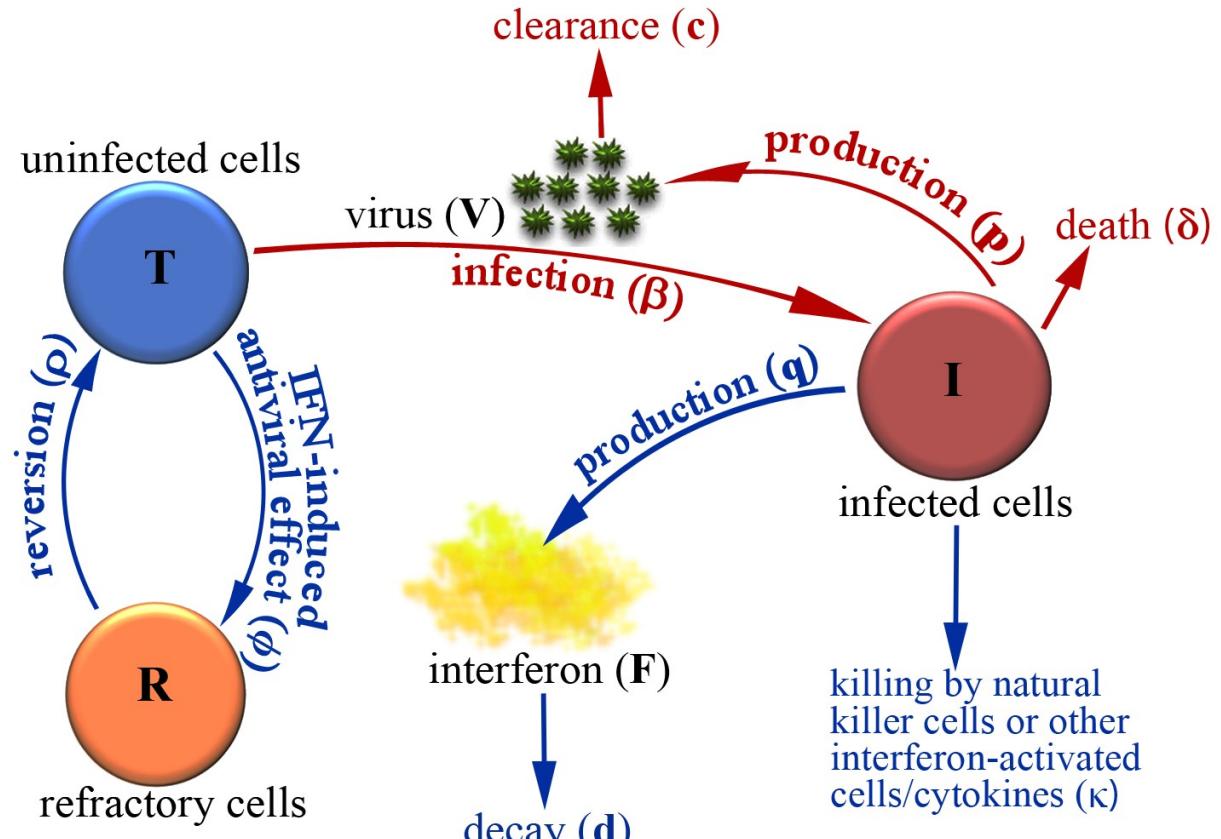
$$\frac{dT}{dt} = -\beta VT - \phi FT + \rho R$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta VT - \delta I - \kappa IF$$

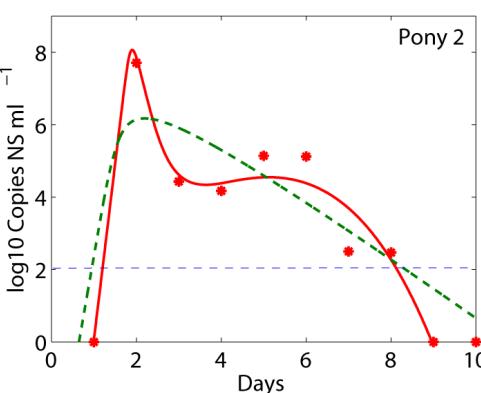
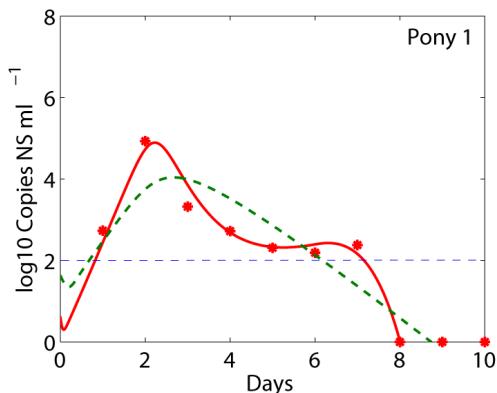
$$\frac{dR}{dt} = \phi FT - \rho R$$

$$\frac{dV}{dt} = pI - cV$$

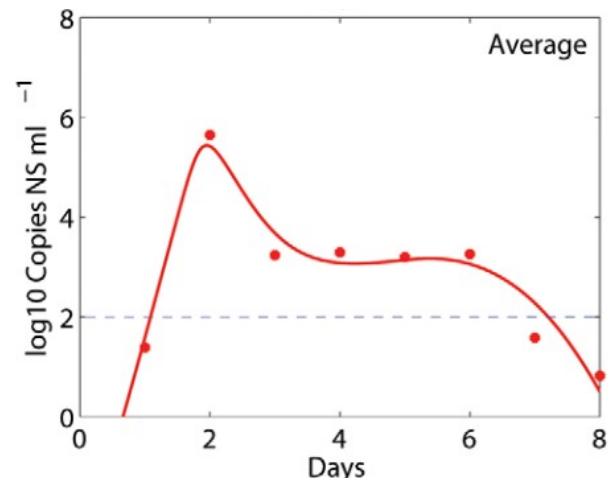
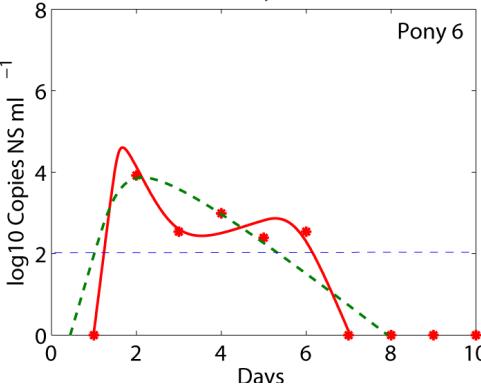
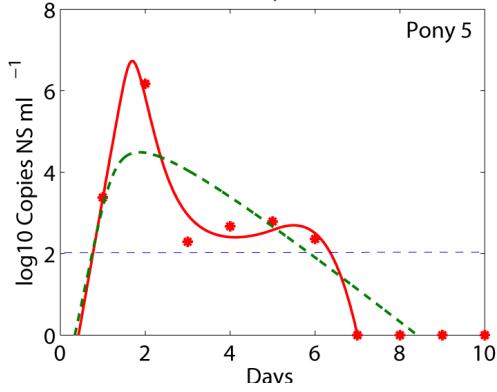
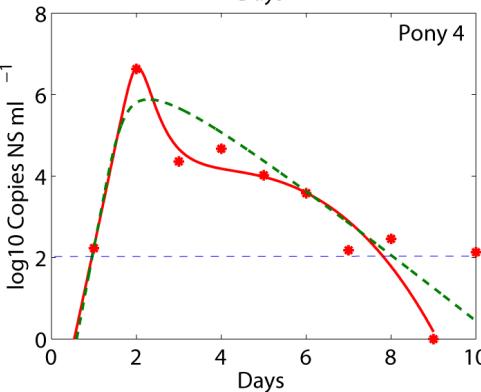
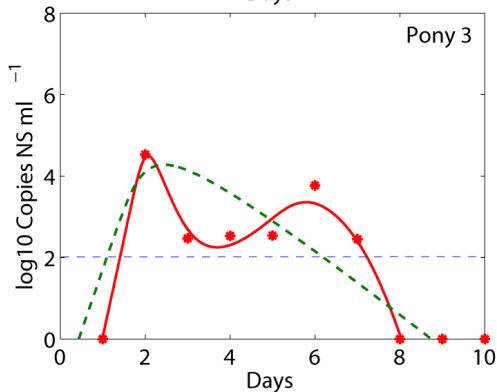
$$\frac{dF}{dt} = qI - dF$$

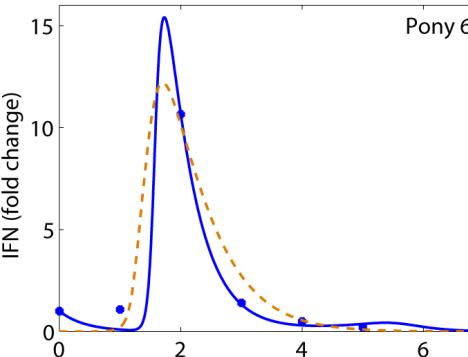
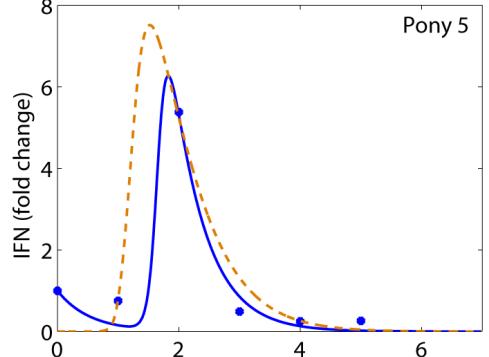
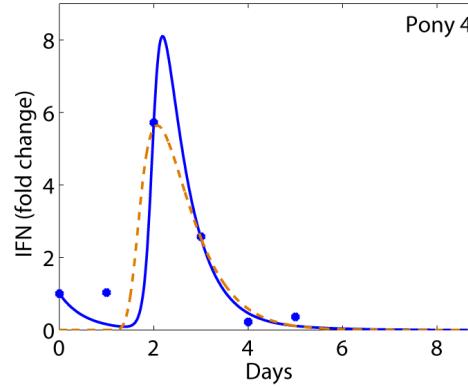
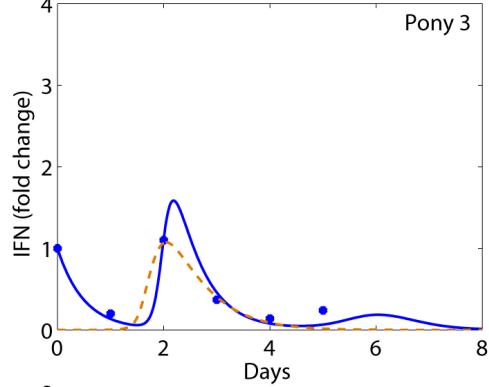
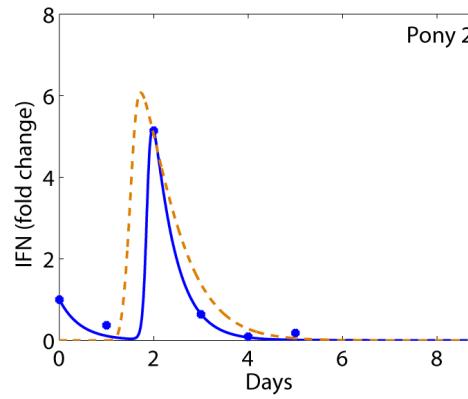
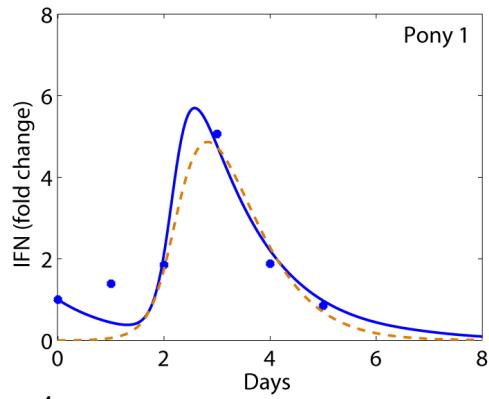


Symbol	Definition	Unit	Value
T	Uninfected epithelial cells that are susceptible to infection	cells	initial value: 3.5×10^{11} [39]
I	Infected epithelial cells	cells	initial value: 0
R	Epithelial cells in the refractory state	cells	initial value: 0
V	Viral load	RNA copies (ml NS) $^{-1}$	initial value: fitted
F	Interferon	IFN fold change	initial value: 1
β	Infection rate	(RNA copy) $^{-1}$ ml NS day $^{-1}$	fitted
ϕ	IFN-induced antiviral efficacy	(IFN fold change) $^{-1}$ day $^{-1}$	fitted
ρ	Reversion rate from refractory	day $^{-1}$	fitted
δ_I	Death rate of infected cells before the adaptive immune response emerges	day $^{-1}$	2 [31,37]
δ_A	Time-varying death rate of infected cells during the adaptive immune response	day $^{-1}$	see text
κ	Killing rate of infected cells by NK cells	(IFN fold change) $^{-1}$ day $^{-1}$	fitted
p	Viral production rate	RNA copies (ml NS) $^{-1}$ day $^{-1}$ cell $^{-1}$	fitted
c	Clearance rate of free virions	day $^{-1}$	fitted
q	Production rate of IFN	IFN fold change day $^{-1}$ cell $^{-1}$	fitted
d	Decay rate of IFN	day $^{-1}$	fitted

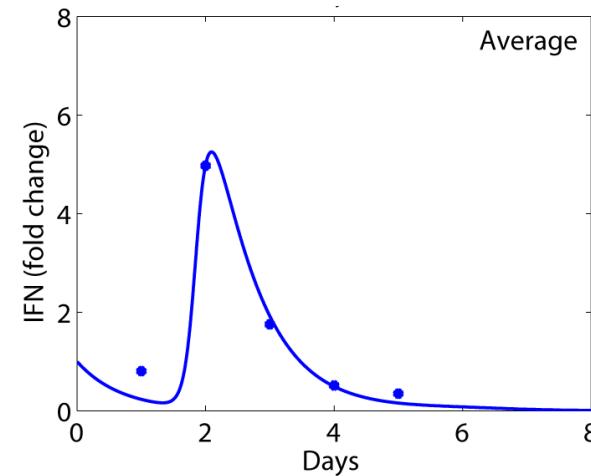


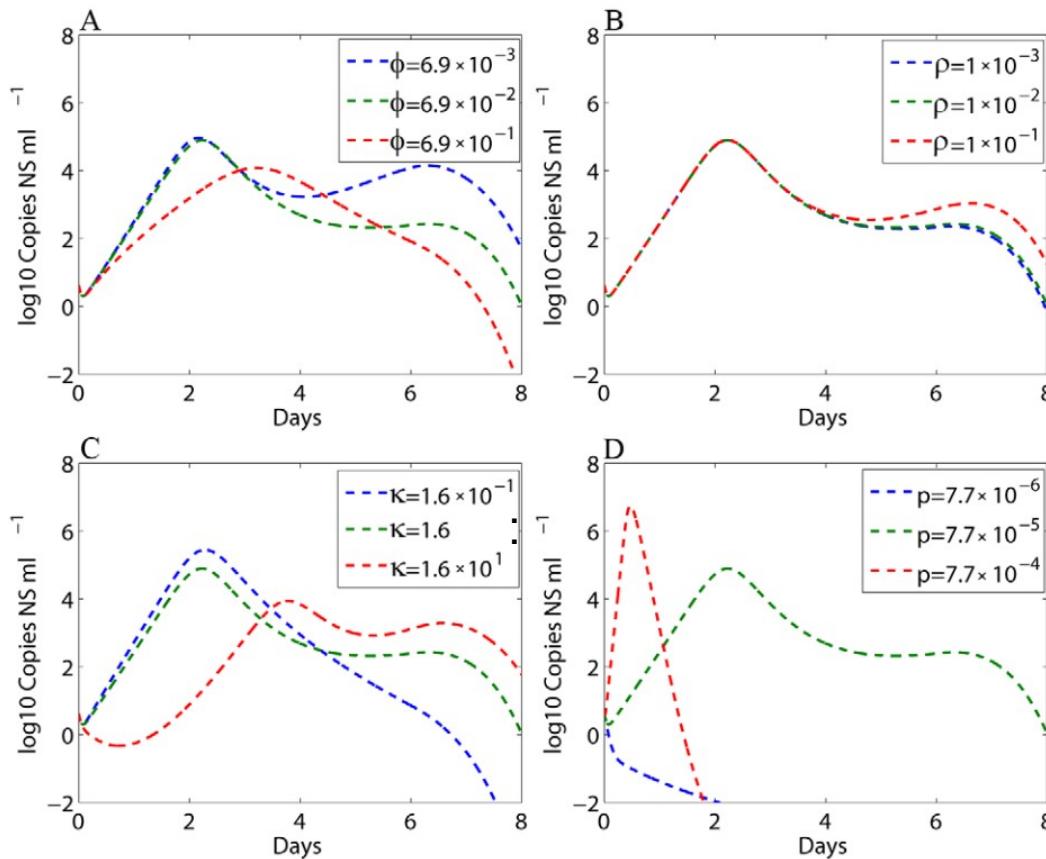
1. Наши fits фиксируют вирусный пик у всех 6 пони.
2. Существенное снижение вирусности в течение 1 дня после пика у всех пони.
3. Приступы вызывают период вирусного плато и/или второго пика.
4. Происходит быстрое второе вирусное снижение до уровня ниже предела обнаружения у всех 6 пони.





IFN достиг максимума примерно на 2-й день, а затем быстро снижается, что согласуется с появлением вирусного плато/второго пика. Таким образом, вирусное плато и второй пик вирусного титра могут быть объяснены потерей индуцированного IFN противовирусного эффекта.





С) Увеличение константы скорости уничтожения инфицированных клеток κ само по себе уменьшит первый вирусный пик и увеличит второй пик.

Эти тесты на чувствительность показывают, что скорость уничтожения инфицированных клеток (С) и противовирусный эффект IFN (А) во время врожденного иммунного ответа являются основными факторами, ответственными за первое быстрое вирусное снижение и последующее вирусное плато/второй пик.

Вывод:

- Первое постпиковое вирусное снижение (примерно от 2 до 4 логарифмов в течение 1 дня) может быть объяснено лизисом инфицированные эпителиальные клетки, опосредованные цитокинами и такими клетками, как NK-клетки, во время неспецифического иммунного ответа.
- Последующее вирусное плато/второй пик генерируется в нашей модели потерей вызванного IFN противовирусного эффекта и повышенной доступностью клеток-мишеней по мере того, как клетки теряют свое противовирусное состояние.
- В нашей модели необходим специфический иммунный ответ, чтобы объяснить возможный вирусный клиренс.

Что я узнал, выполняя эту работу?

0. Закрепил знания о иммунной системе человека
1. Дополнил свои знания о течении гриппа в организме
2. Улучшил понимание систем дифференциальных уравнений при построении моделей
3. Узнал о роли интерферонов во время гриппа
4. Узнал о том в какой момент течения болезни следует больше отдыхать)