

Systembiologie Zyklusvorlesung: Modellierung mit ODE

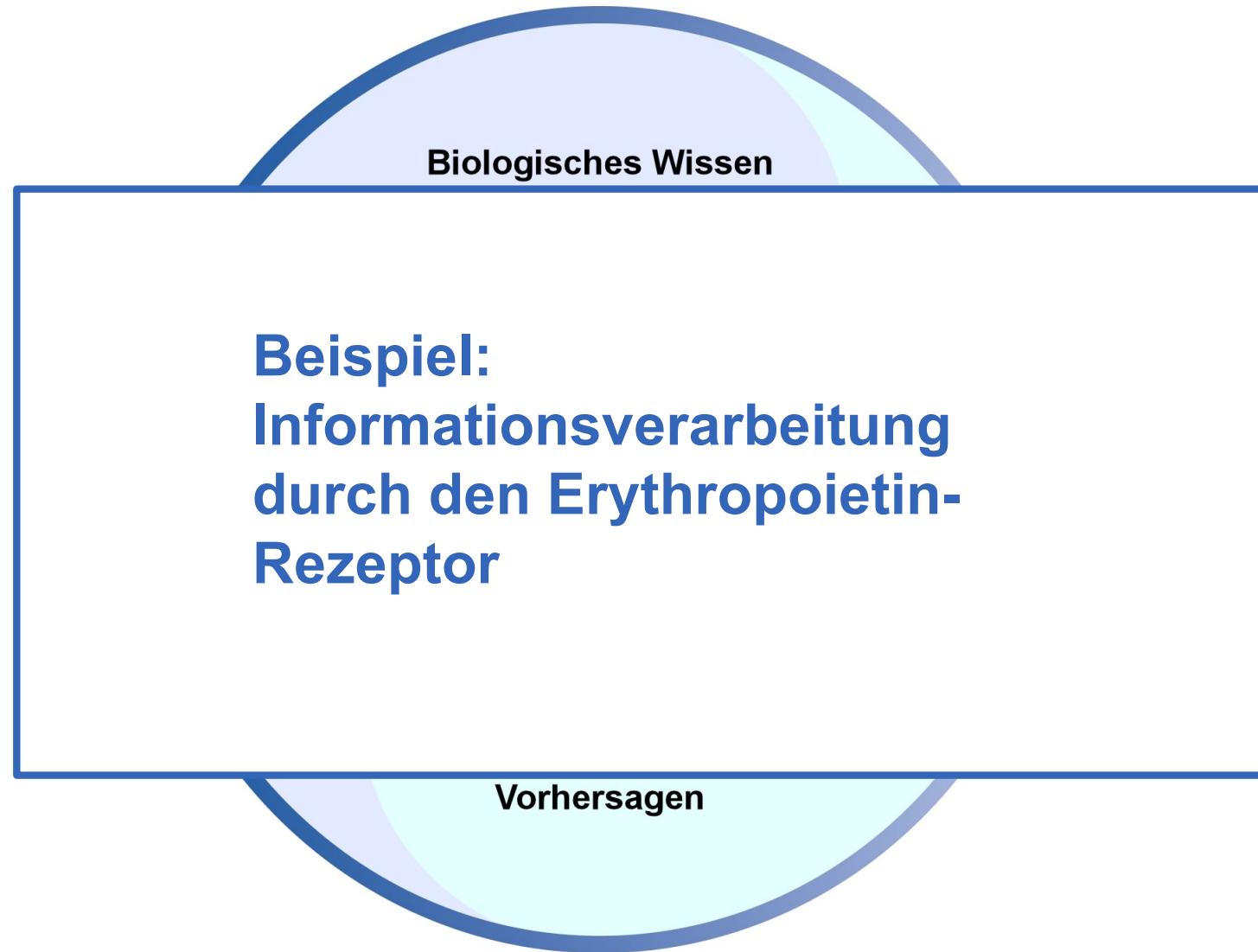
- Anwendung in der Signaltransduktion & Medizin

Prof. Dr. Ursula Klingmüller

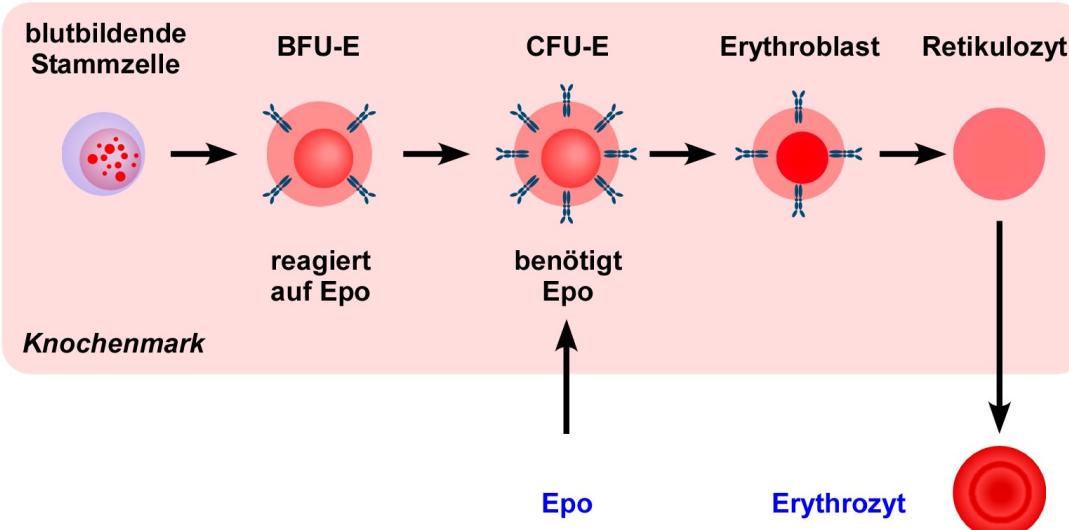
DKFZ, Abteilung Systembiologie der Signaltransduktion



DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGZENTRUM
IN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT

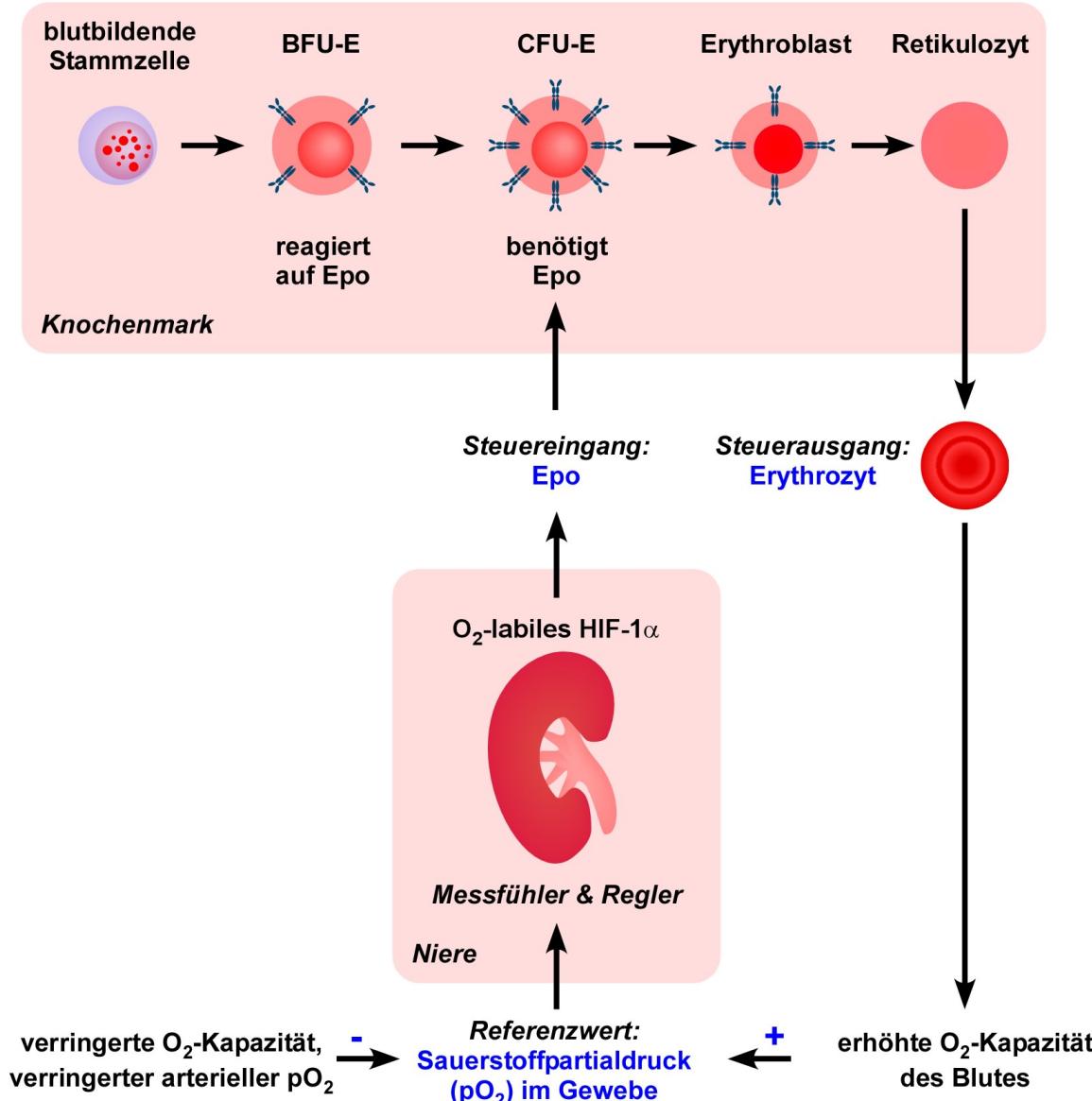


Bildung von roten Blutkörperchen – Ein geschlossener Regelkreis



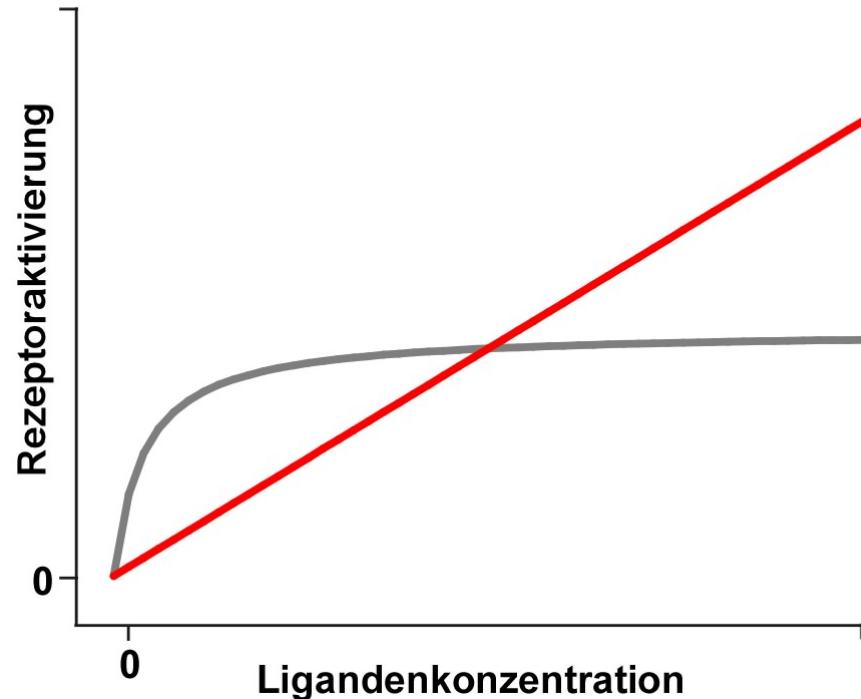
- **Erythropoetin (Epo): Hauptregulator der Bildung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten)**

Bildung von roten Blutkörperchen – Ein geschlossener Regelkreis

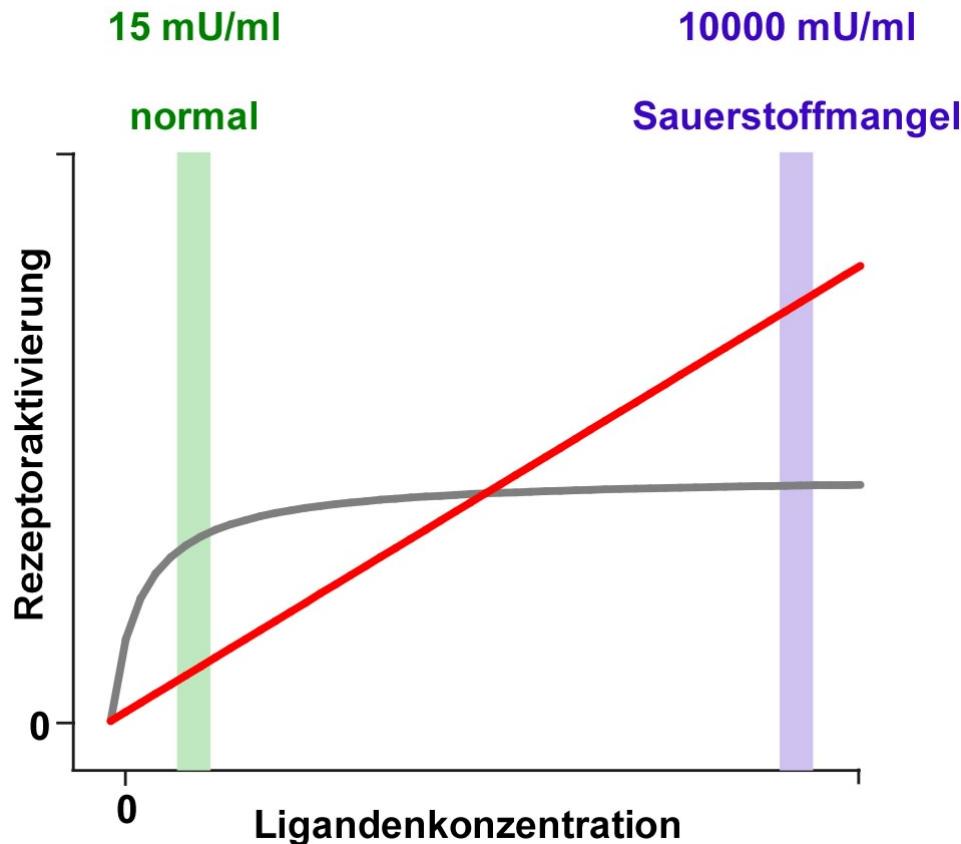


- **Erythropoetin (Epo): Hauptregulator der Bildung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten)**
- **Rückkopplung durch Menge der Erythrozyten führt zu geschlossenem Regelkreis**
- **Im normalen Zustand: geringe Epo-Mengen im Blut **15 mU/ml****
- **Bei unzureichender Sauerstoffversorgung: erhöhte Epo-Mengen im Blut **bis zu 10000 mU/ml****

Wie kann die unterschiedliche Ligandenkonzentration erkannt werden?



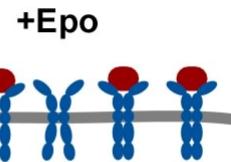
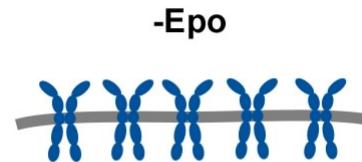
Wie kann die unterschiedliche Ligandenkonzentration erkannt werden?



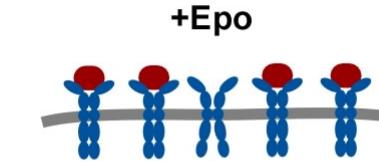
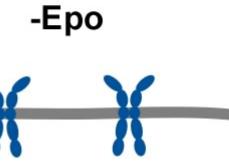
- Wie wird die Information über unterschiedliche Epo-Konzentrationen durch den Epo-Rezeptor (EpoR) verarbeitet?
- Welche Eigenschaften des Rezeptors ermöglichen Informationsverarbeitung über einen weiten Konzentrationsbereich von Epo?

Verarbeitungsstrategien der Ligandenkonzentration

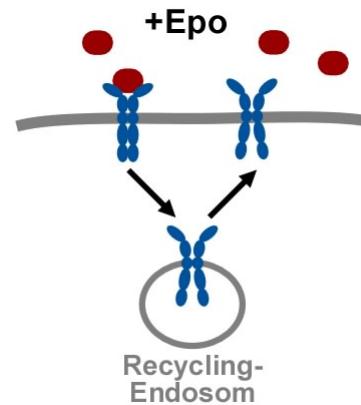
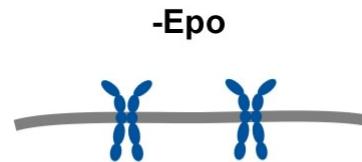
Überfluss



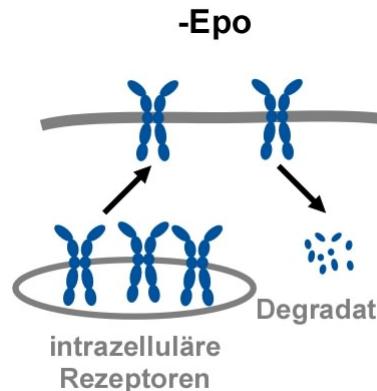
Mobilisierung



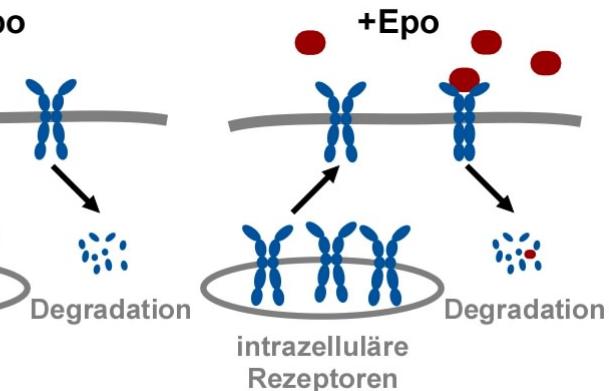
Wiederverwendung



Durchsatz



Degradation



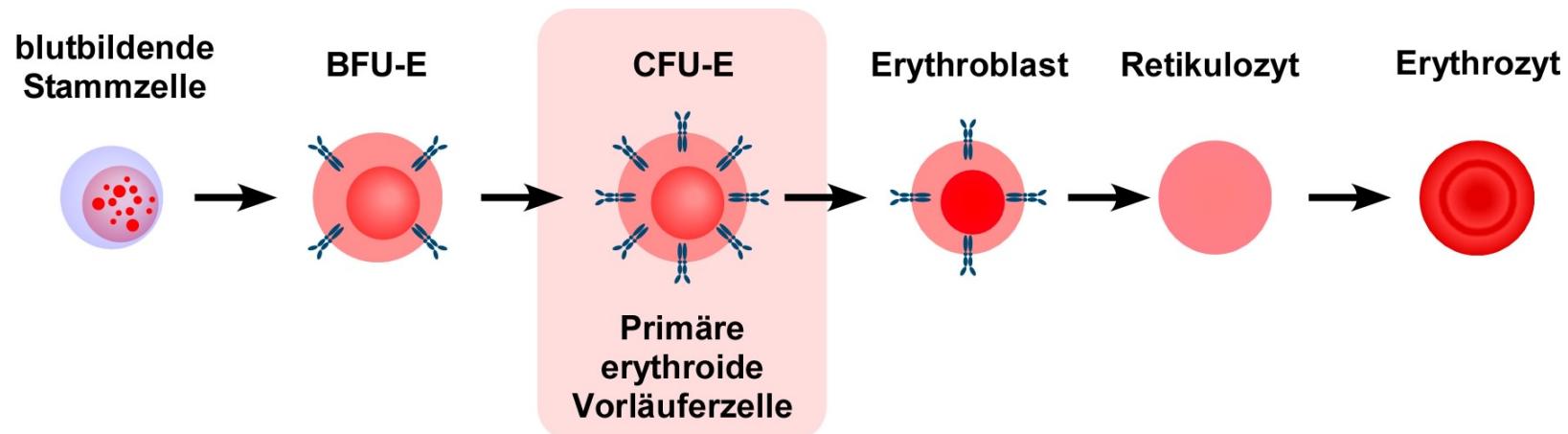
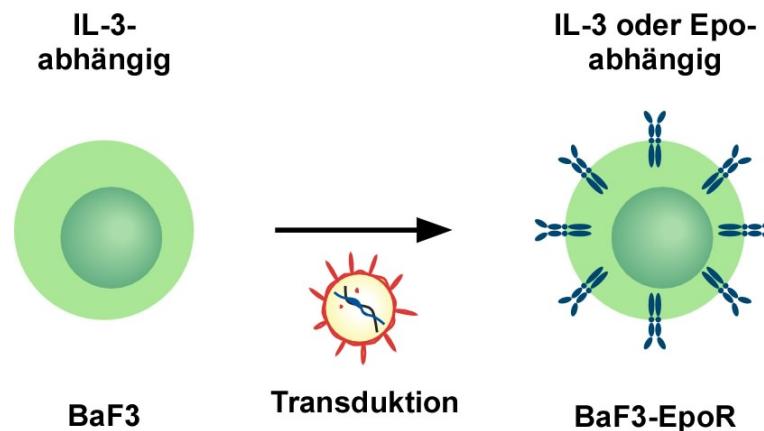
Degradation

- Entwirren eines hochdynamischen und komplexen Prozesses
- Nur möglich mit Hilfe der Systembiologie

Systembiologie



Zellen zur Untersuchung des Epo-Rezeptors



- Zelllinie liefert genug Material für biologische Experimente
- Primärzellen zur Verifizierung der Ergebnisse

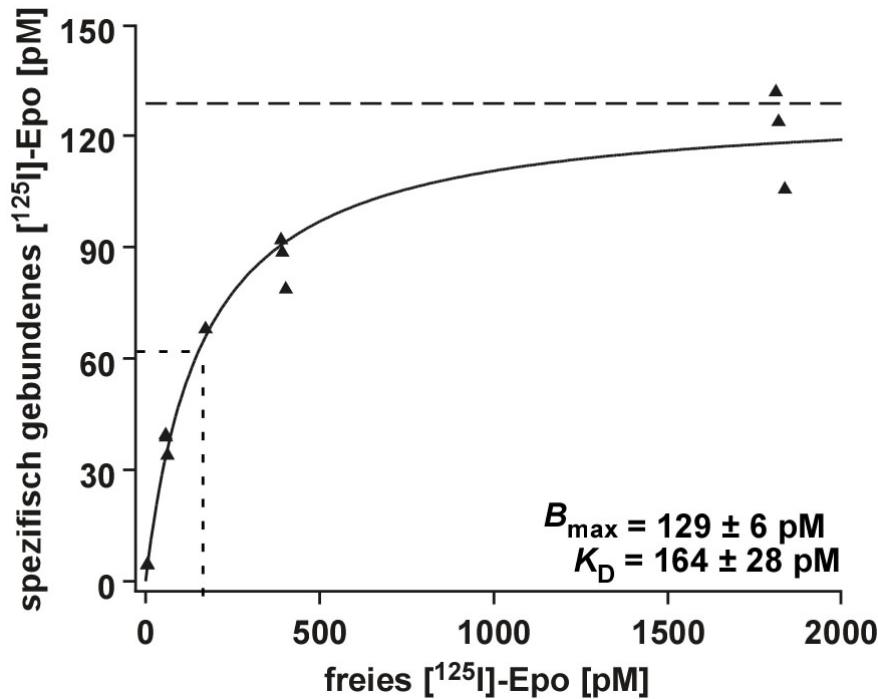
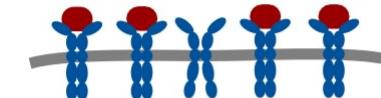
Kein Überfluss von Epo-Rezeptoren an der Zellmembran

Überfluss

-Epo



+Epo



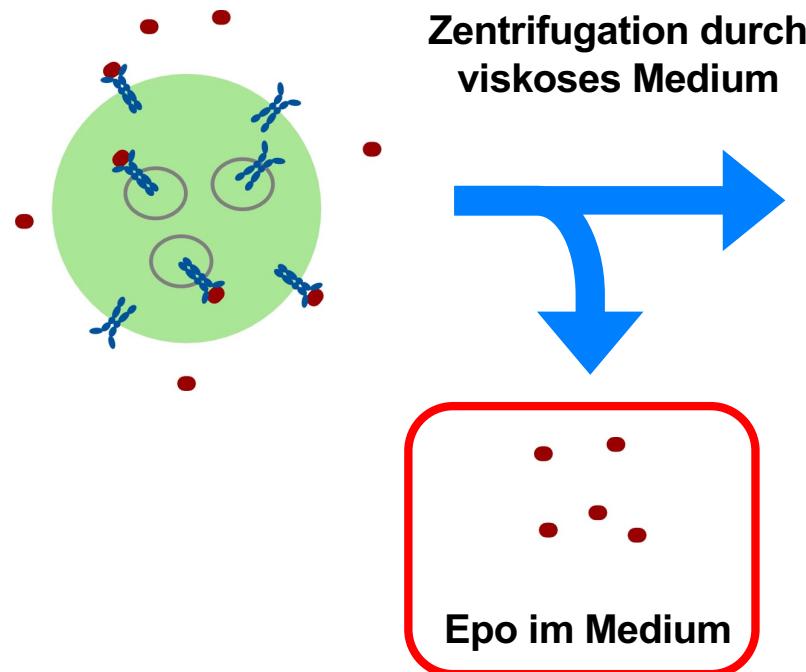
➤ Bindungsstellen für Epo:

- BaF3-EpoR:
ca. 7800
- Primäre erythroide Vorläuferzelle
bis zu 1000
- EGFR: bis zu 100000 Rezeptoren

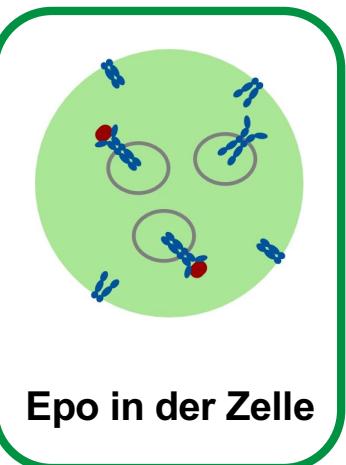
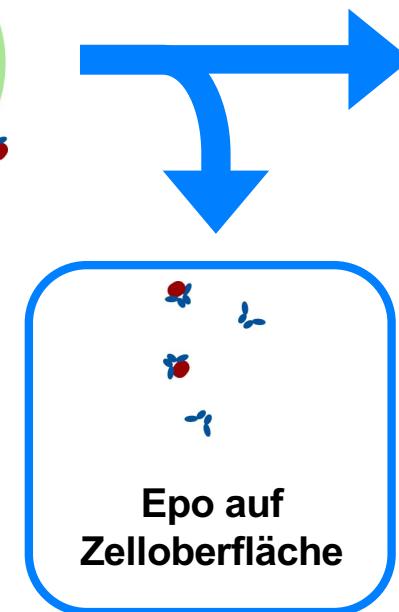
➤ Überfluss von Epo-Rezeptoren kann als Strategie ausgeschlossen werden, einen weiten Konzentrationsbereich von Epo zu erkennen

Erhebung von experimentellen Daten

Stimulation von BaF3-EpoR-Zellen
mit radioaktiv markiertem Epo

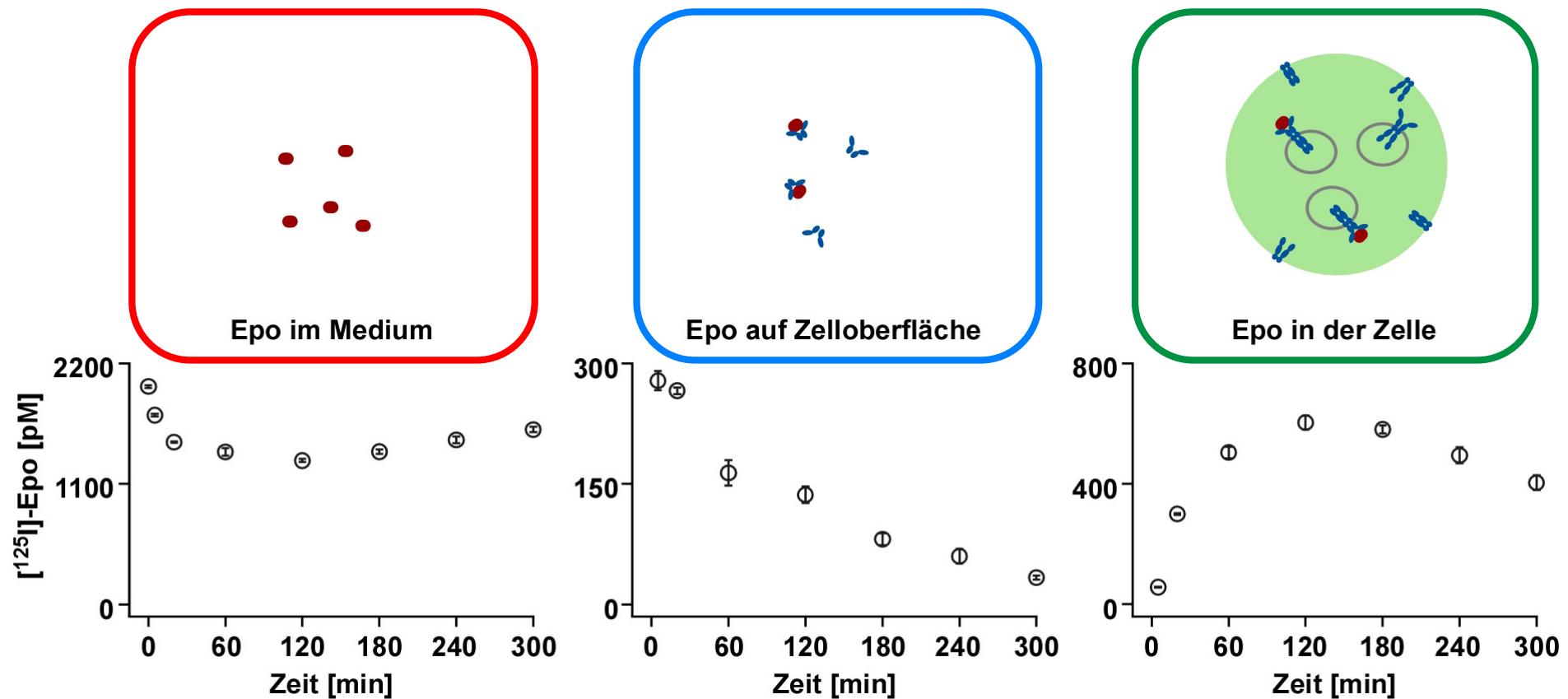


Behandlung der Zellen
mit 4% Essigsäure und
Zentrifugation durch
viskoses Medium



- Messung der radioaktiven Strahlung der Proben
- Subtraktion der unspezifischen Bindung durch Messung von Proben mit Überschuss an nicht-radioaktivem Epo

Erhebung von experimentellen Daten

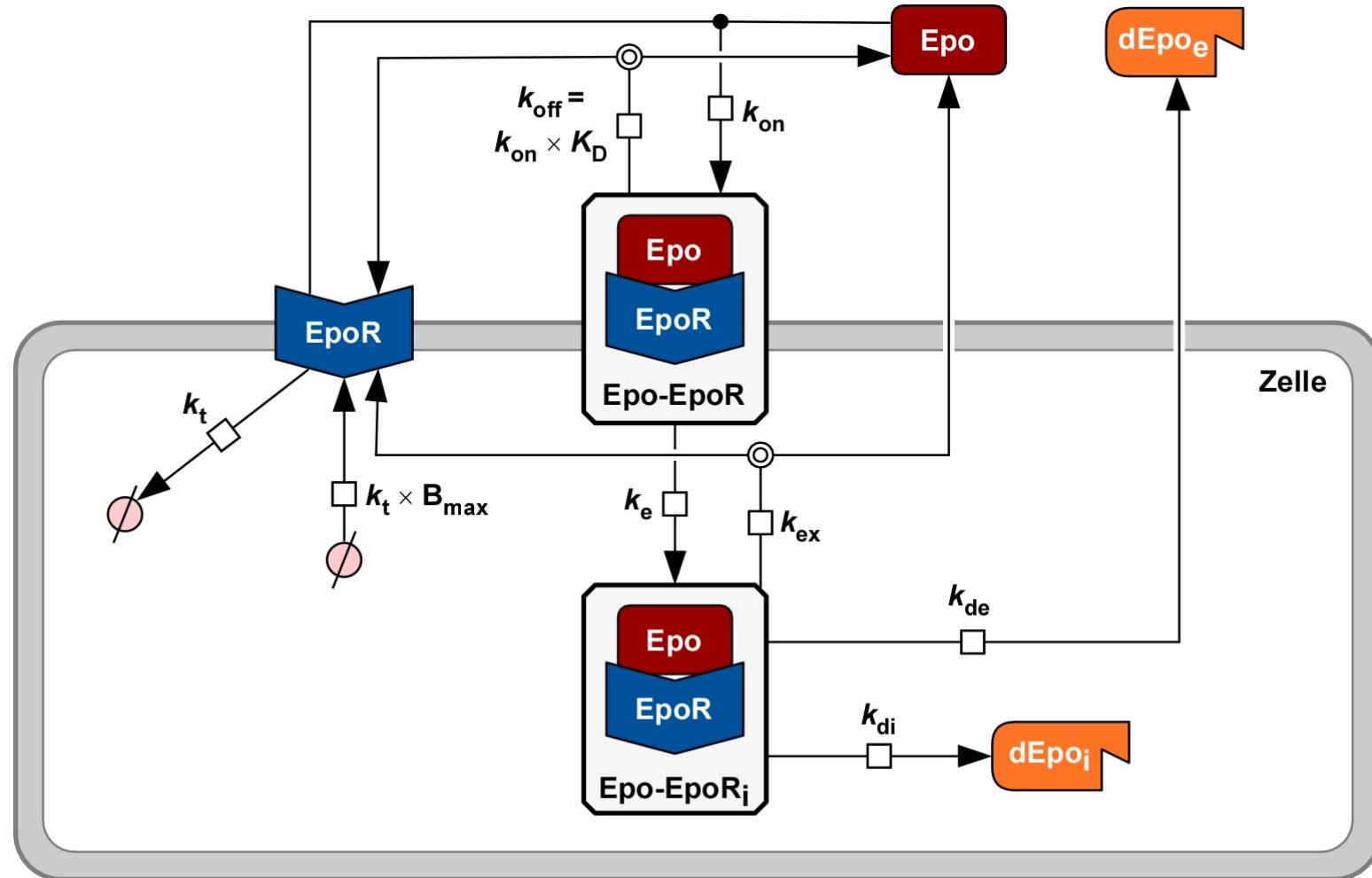


➤ Quantitative Daten geeignet für mathematische Modellierung



Mathematische Modellierung des Epo-Rezeptors

Mathematisches Modell



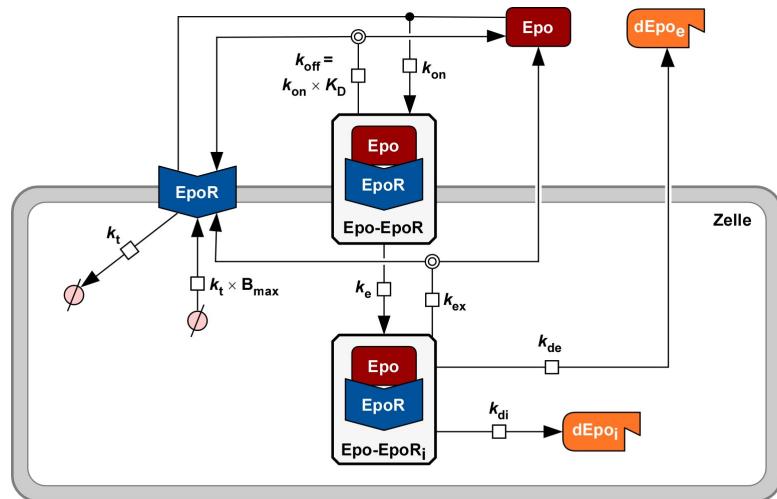
Mathematische Modellierung des Epo-Rezeptors

Gekoppelte gewöhnliche Differentialgleichungen

EpoR	$\dot{x}_1 = k_t \cdot B_{\max} - k_t \cdot x_1 - k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 + k_{ex} \cdot x_4$
Epo	$\dot{x}_2 = -k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 + k_{ex} \cdot x_4$
Epo-EpoR	$\dot{x}_3 = k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 - k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 - k_e \cdot x_3$
Epo-EpoR _i	$\dot{x}_4 = k_e \cdot x_3 - k_{ex} \cdot x_4 - k_{di} \cdot x_4 - k_{de} \cdot x_4$
dEpo _i	$\dot{x}_5 = k_{di} \cdot x_4$
dEpo _e	$\dot{x}_6 = k_{de} \cdot x_4$

- 2 gemessene Parameter
- 6 unbekannte Modellparameter

Mathematische Modellierung des Epo-Rezeptors



EpoR	$\dot{x}_1 = k_t \cdot B_{\max} - k_t \cdot x_1 - k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 + k_{ex} \cdot x_4$
Epo	$\dot{x}_2 = -k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 + k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 + k_{ex} \cdot x_4$
Epo-EpoR	$\dot{x}_3 = k_{on} \cdot x_1 \cdot x_2 - k_{on} \cdot K_D \cdot x_3 - k_e \cdot x_3$
Epo-EpoR _i	$\dot{x}_4 = k_e \cdot x_3 - k_{ex} \cdot x_4 - k_{di} \cdot x_4 - k_{de} \cdot x_4$
dEpo _i	$\dot{x}_5 = k_{di} \cdot x_4$
dEpo _e	$\dot{x}_6 = k_{de} \cdot x_4$

k_t

Ligandenunabhängige EpoR-Endozytoserate

k_{on}

Assoziationsrate von Epo und EpoR

k_e

Ligandeninduzierte EpoR-Endozytoserate

k_{ex}

Recyclingrate von Epo und EpoR

k_{di}

Degradationsrate des Epo-EpoR-Komplexes, intrazellulär

k_{de}

Degradationsrate des Epo-EpoR-Komplexes, sekretiert

Von Null verschiedene Anfangswerte

EpoR $x_{1(t=0)} = B_{\max}$

Epo $x_{2(t=0)} = \text{Menge an zugefügtem Epo}$

Parameterschätzung

Beobachtungsfunktionen

Epo im Medium

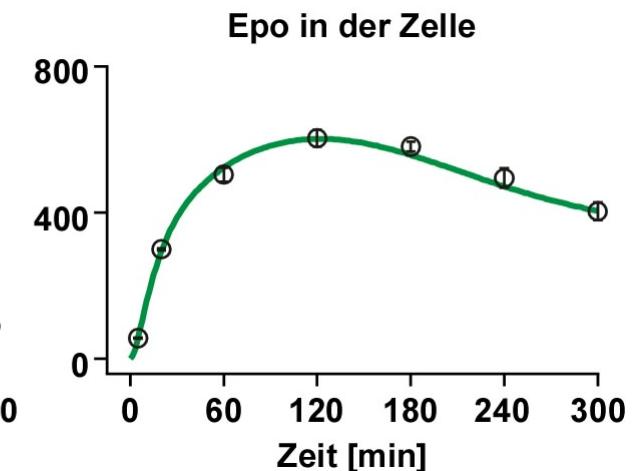
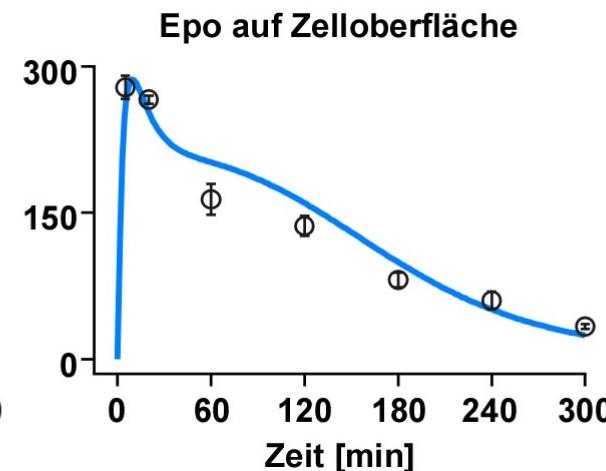
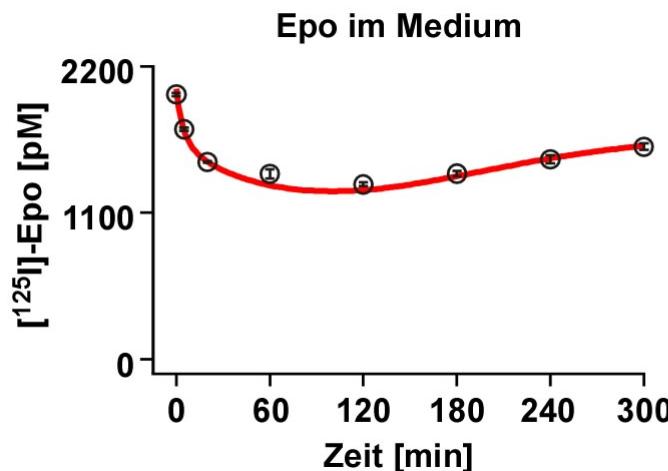
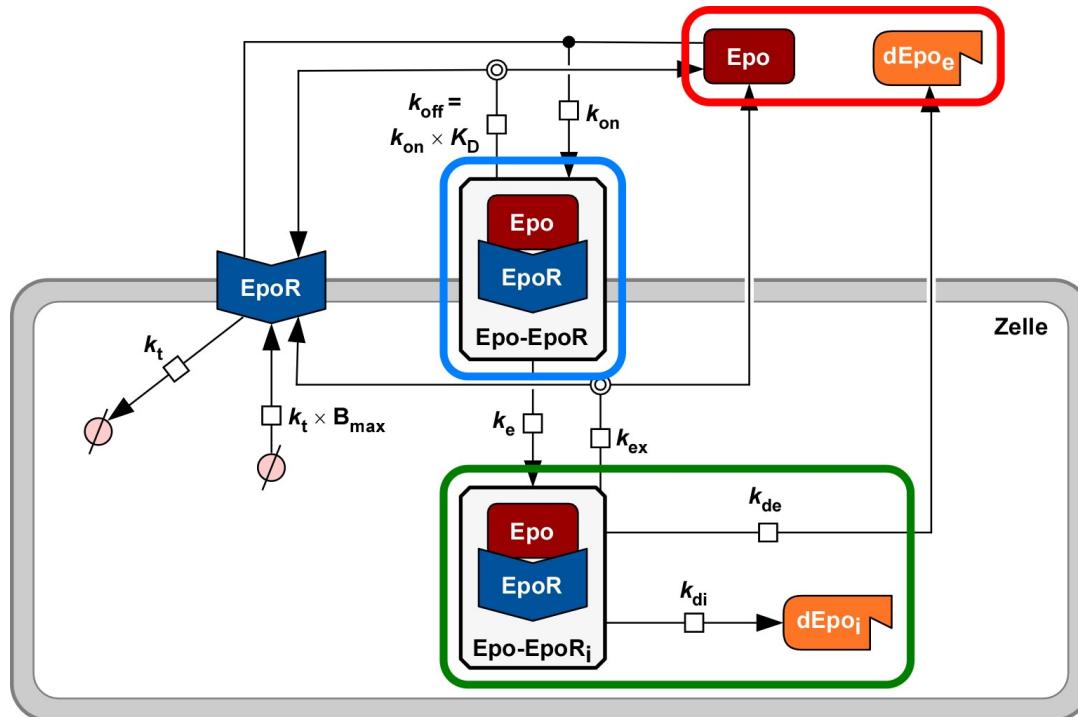
$$y_1 = x_2 + x_6 \text{ (Epo + dEpo}_e\text{)}$$

Epo auf Zelloberfläche

$$y_2 = x_3 \text{ (Epo-EpoR)}$$

Epo in der Zelle

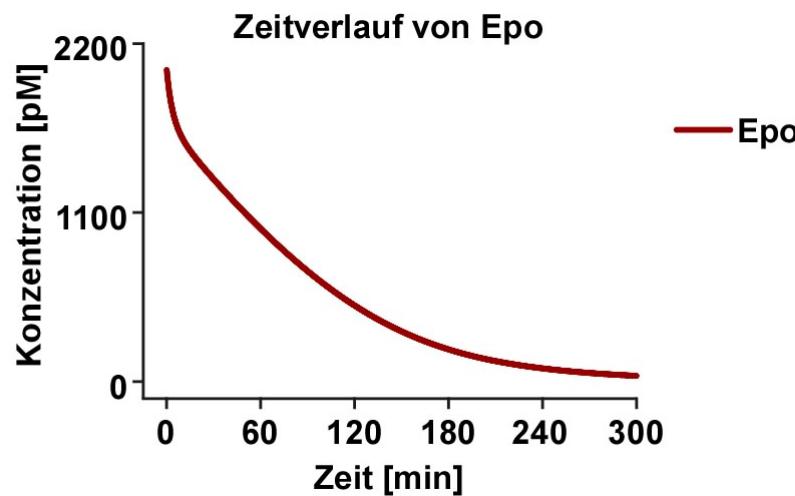
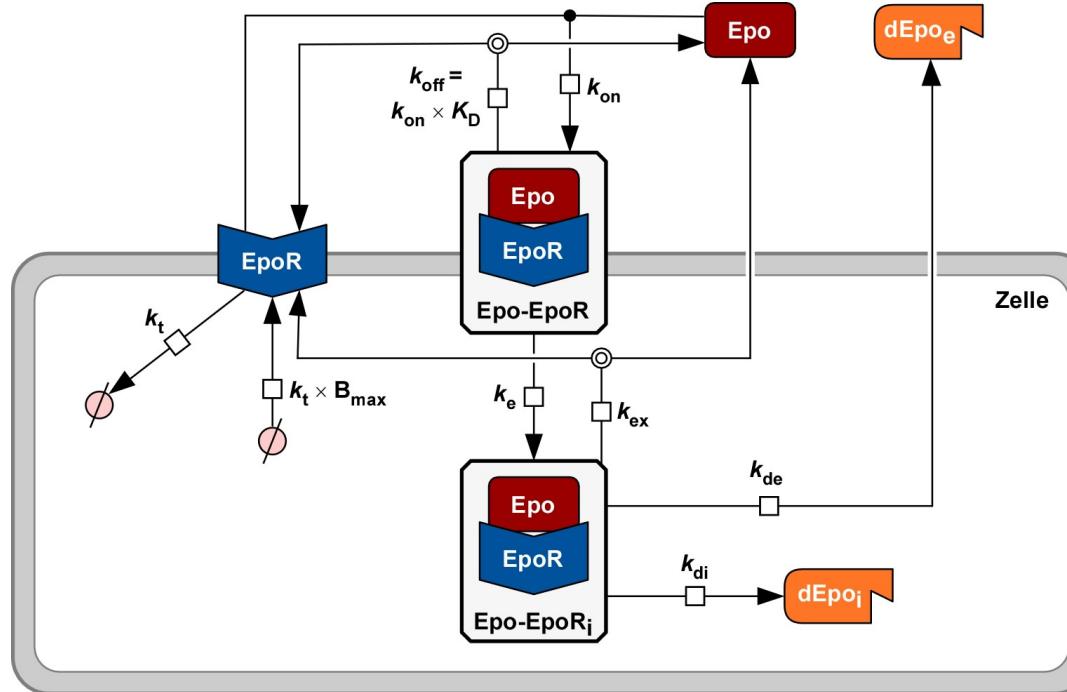
$$y_3 = x_4 + x_5 \text{ (Epo-EpoR}_i\text{ + dEpo}_i\text{)}$$



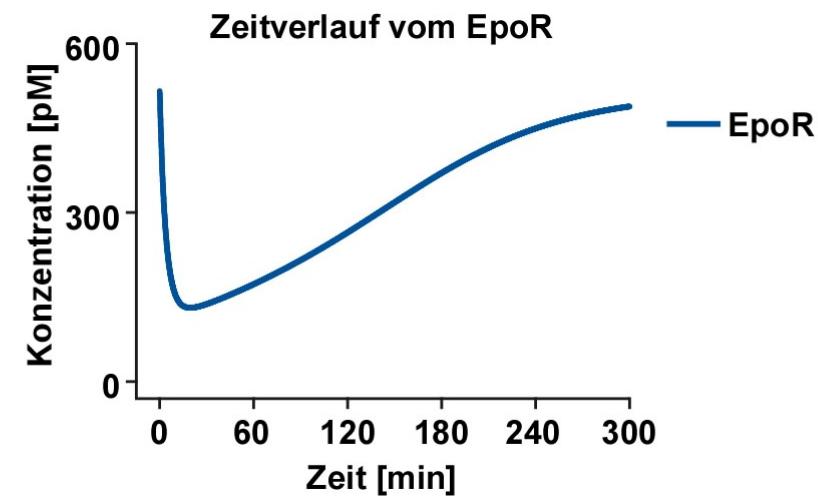
➤ Modell kann experimentelle Daten beschreiben



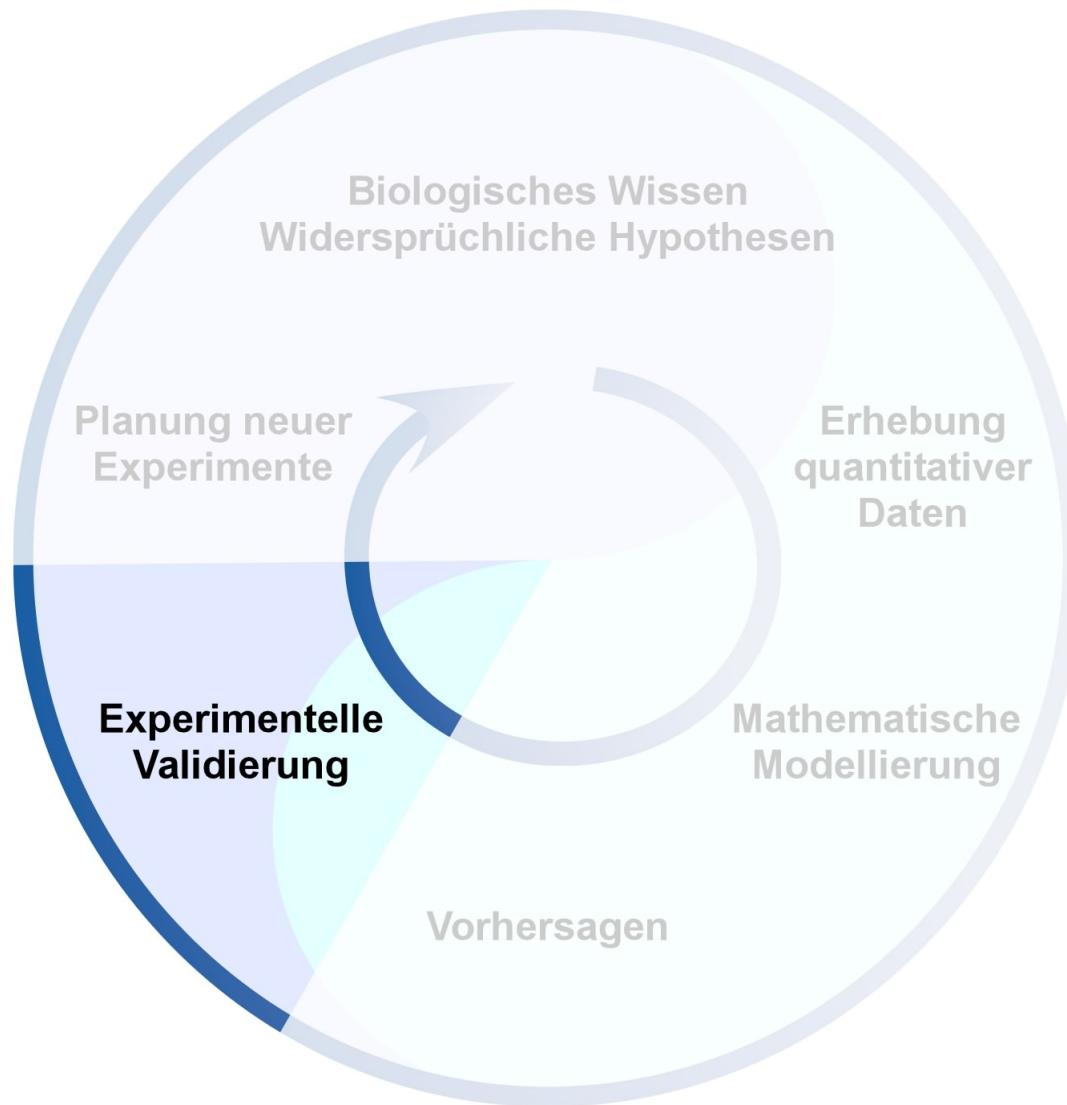
Systemeigenschaften des Epo-Rezeptors



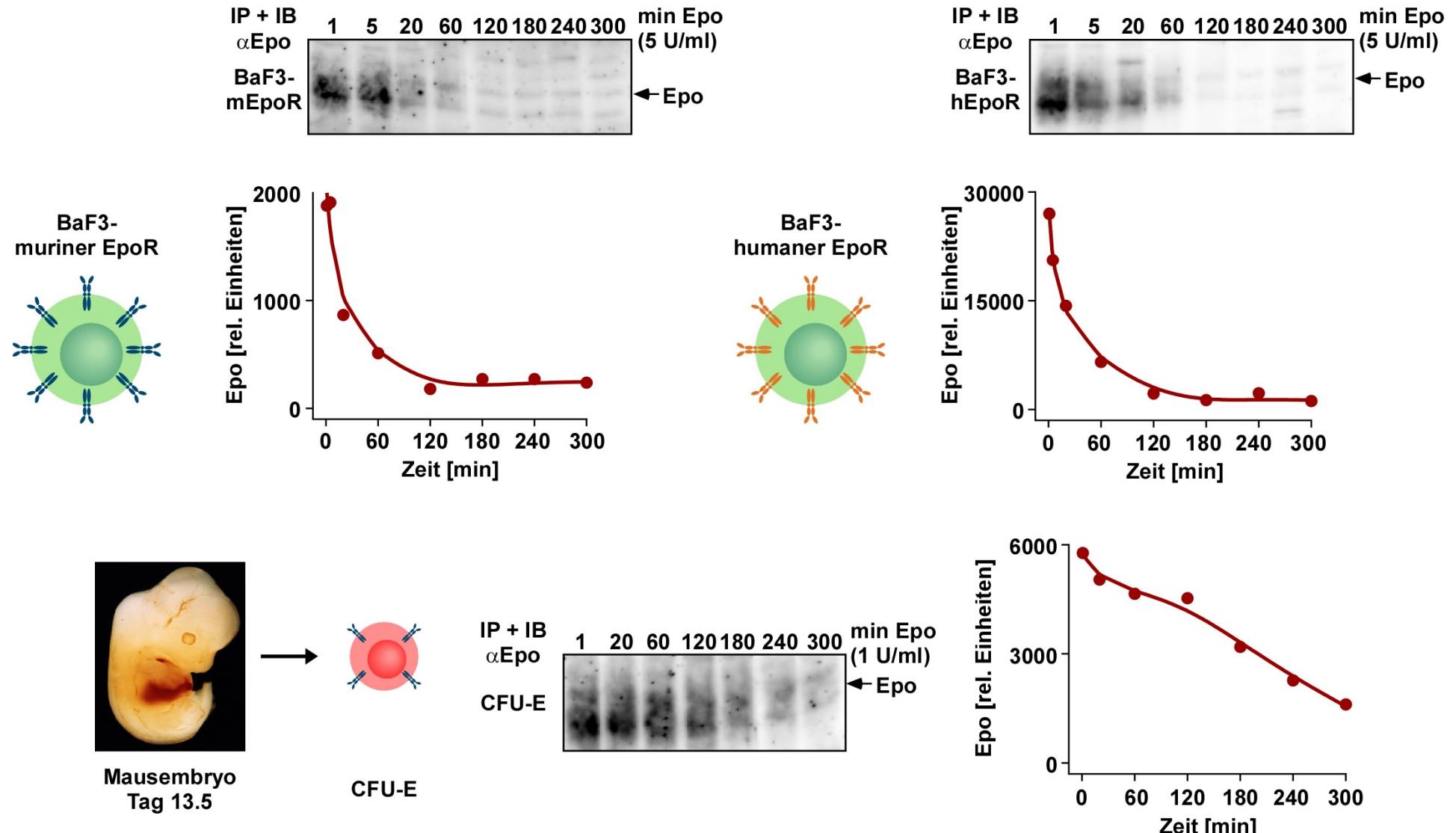
➤ Schneller Abbau von intaktem Epo



➤ Erneuerung des EpoR auf der Zelle

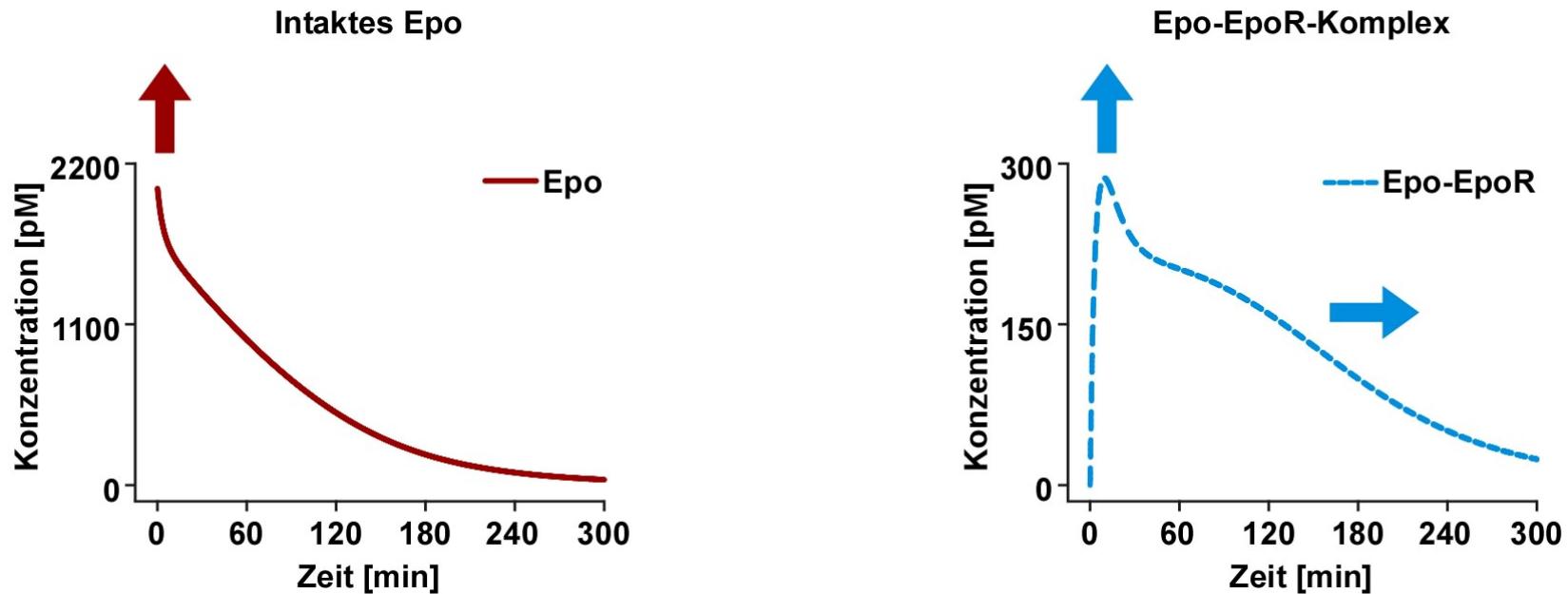


Modellvalidierung I: Abbau von Epo



- Abbau von Epo sowohl im murinen als auch humanem System
- Signaltermination durch Ligandenabbau mittels Endozytose

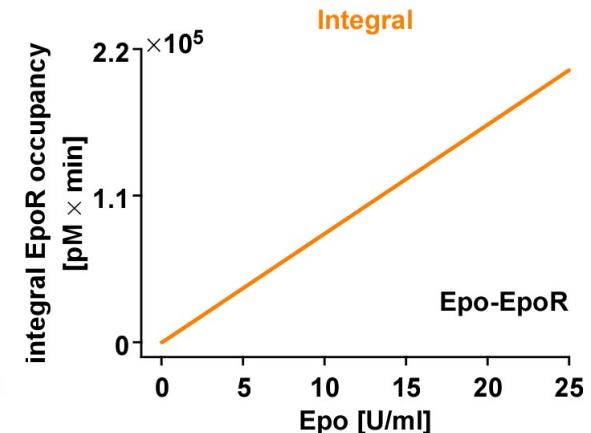
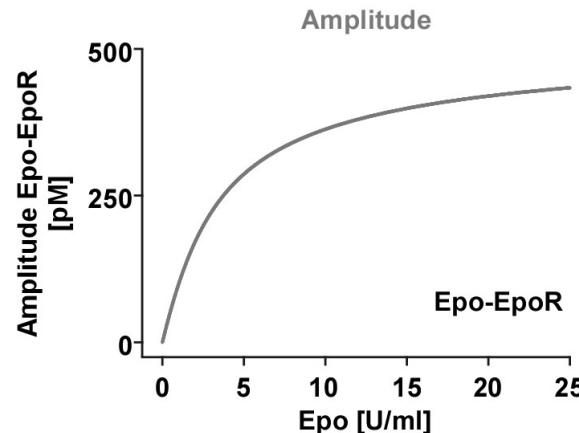
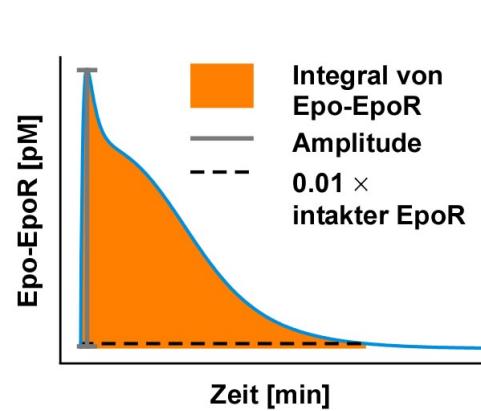
Untersuchung von Systemeigenschaften



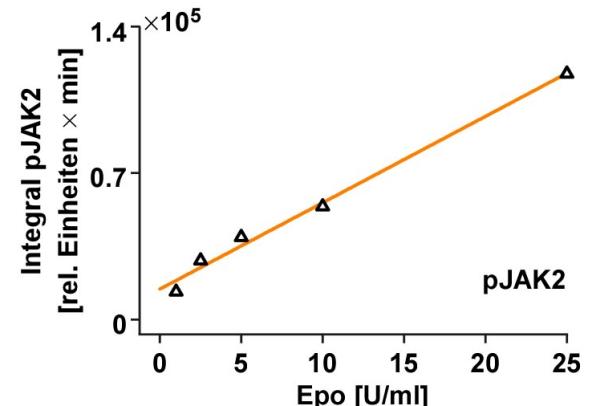
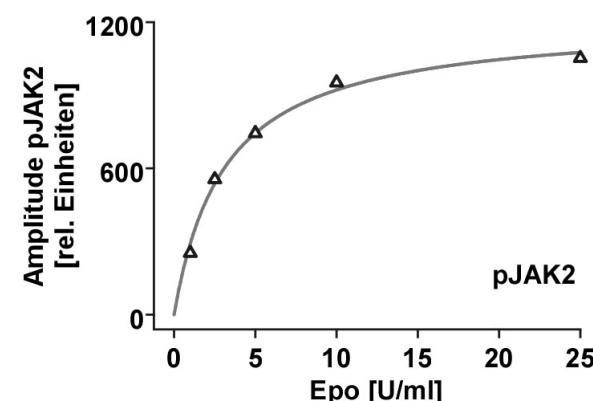
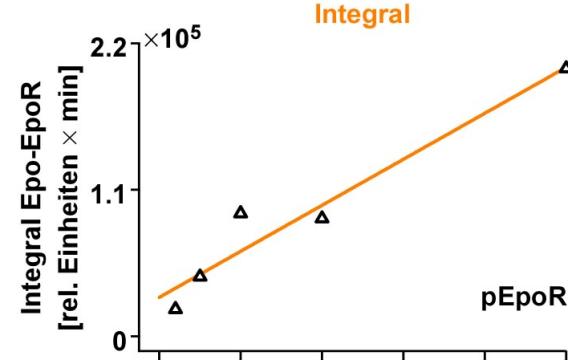
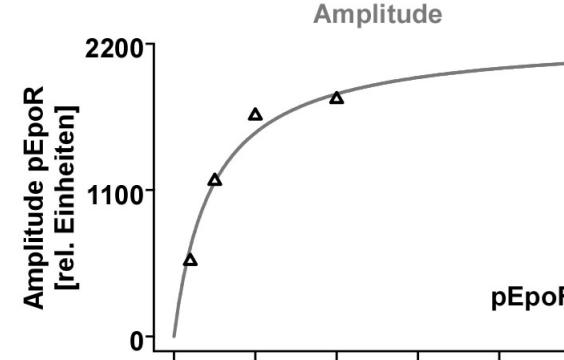
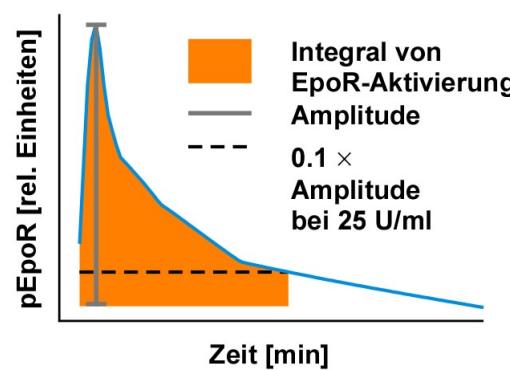
- Wie wirkt sich eine Veränderung der Ligandenkonzentration auf die Dynamik des Epo-EpoR-Komplexes aus?

Lineare EpoR-Signalweiterleitung für weiten Epo-Bereich

Modell-Simulation



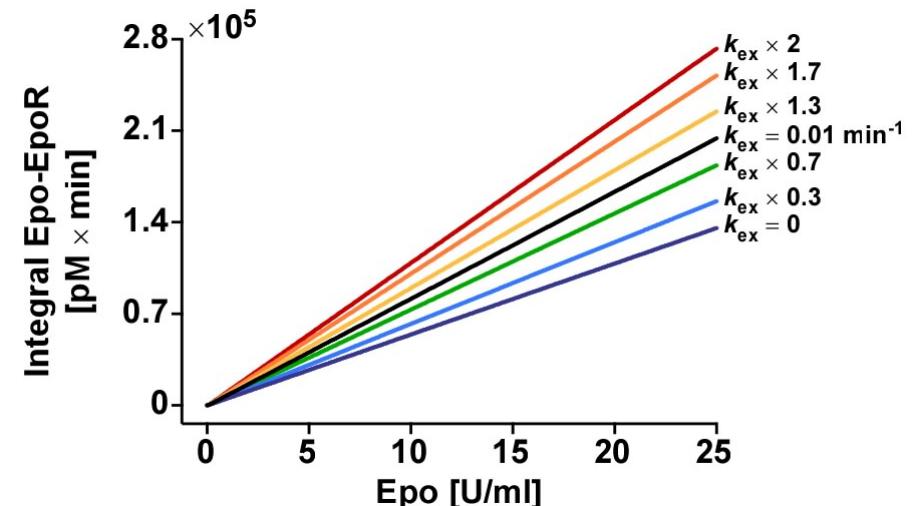
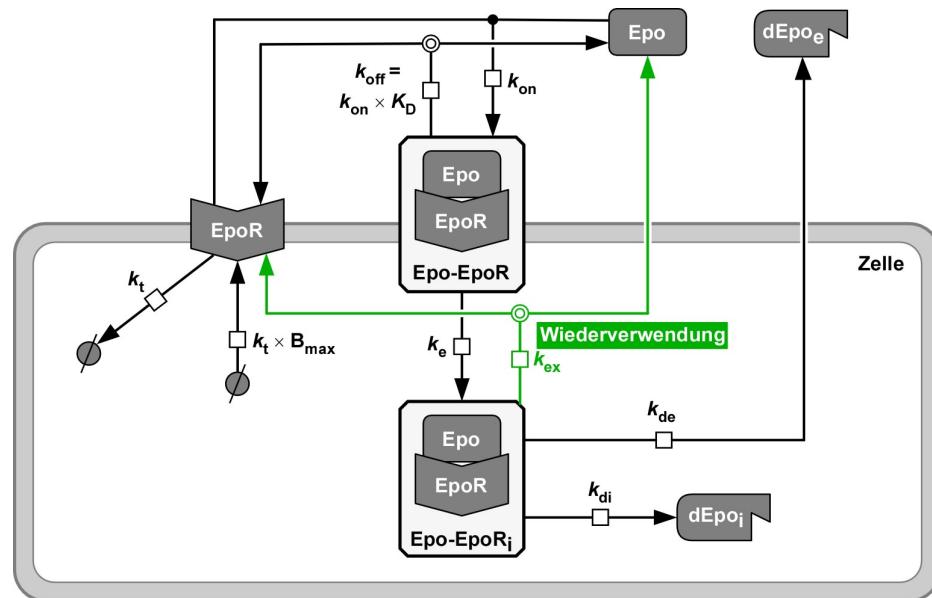
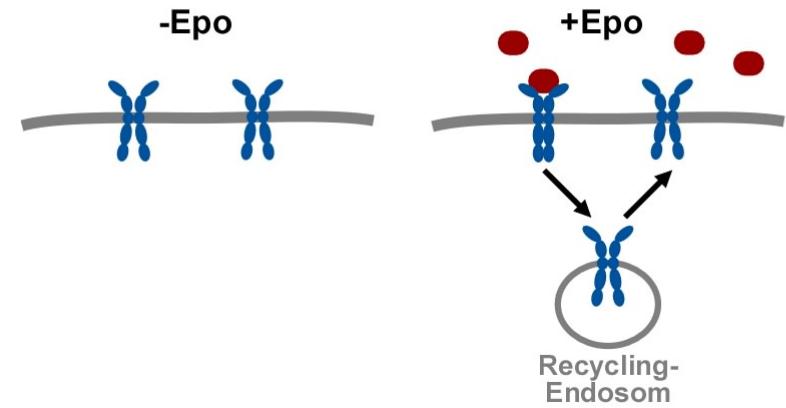
Experimentelle Daten



- **Linearer Zusammenhang zwischen Epo-Konzentration und dem Integral der EpoR-Aktivierung**

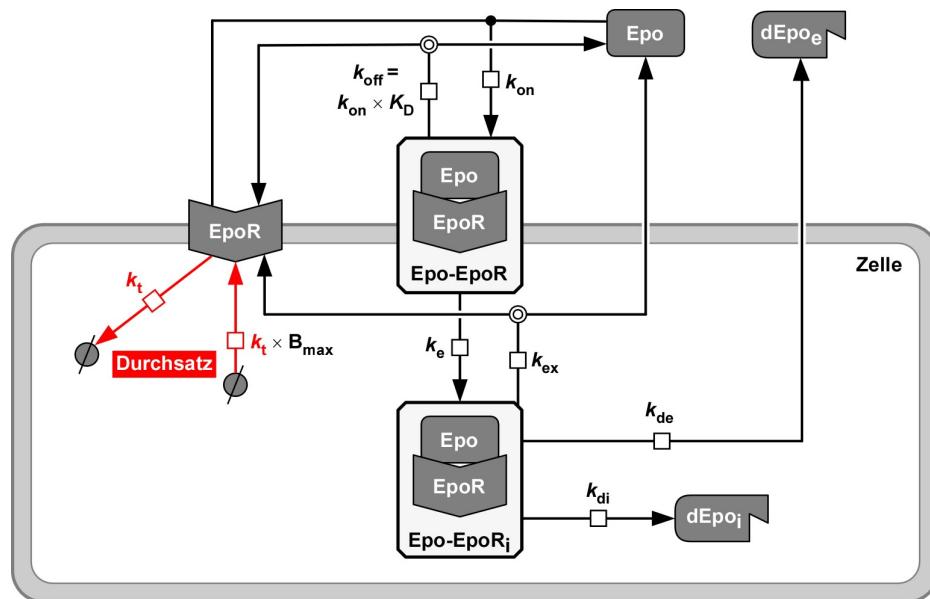
Abhängigkeit der linearen Signalweiterleitung: Wiederverwendung

Wiederverwendung

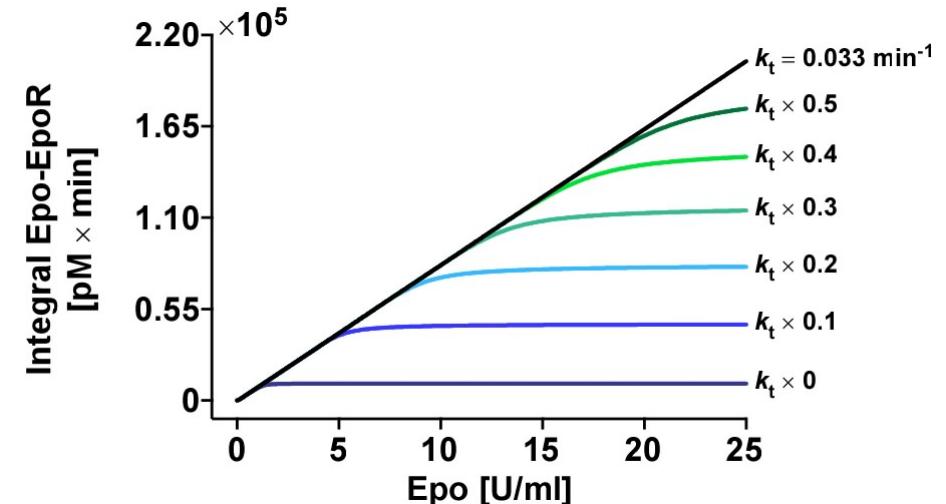
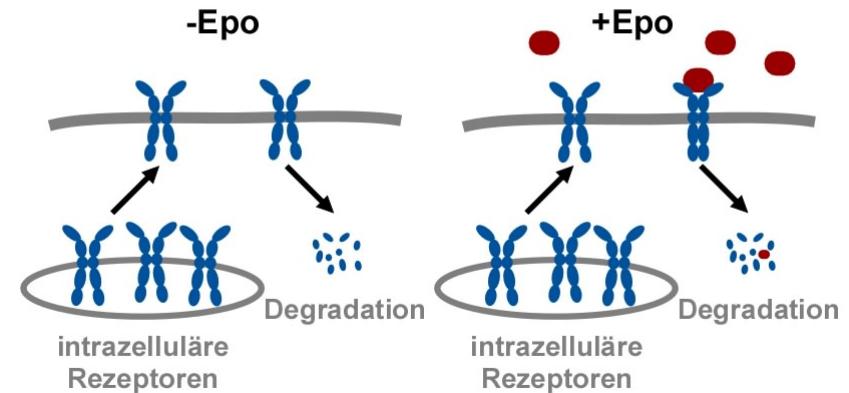


➤ Lineare Signalweiterleitung ist unabhängig von Wiederverwendung des EpoR

Abhängigkeit der linearen Signalweiterleitung: Durchsatz



Durchsatz

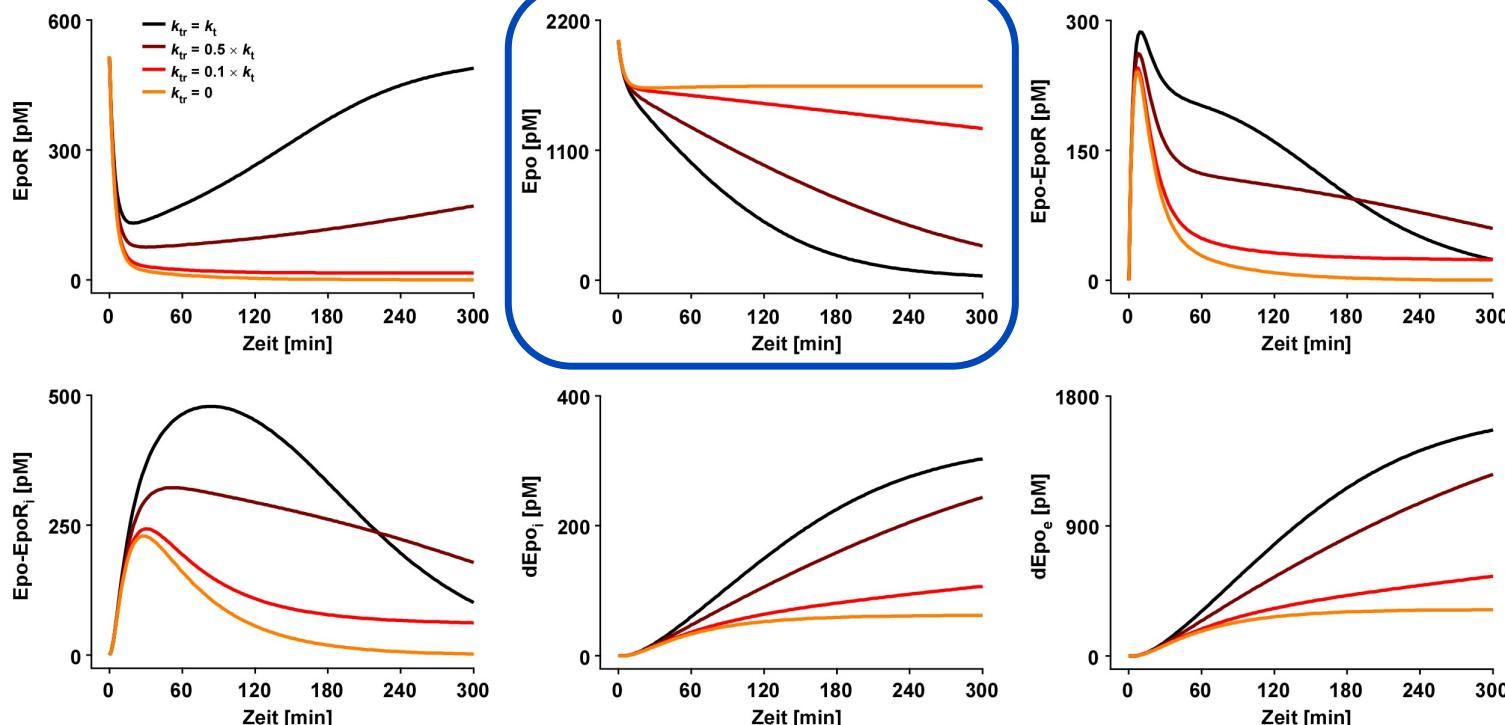
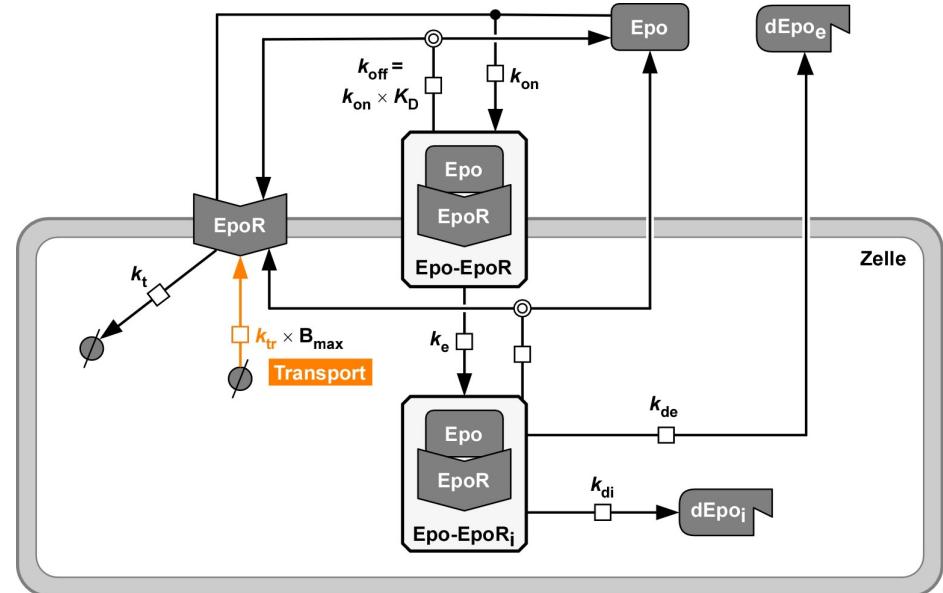


- Lineare Signalweiterleitung benötigt schnellen Durchsatz von EpoR



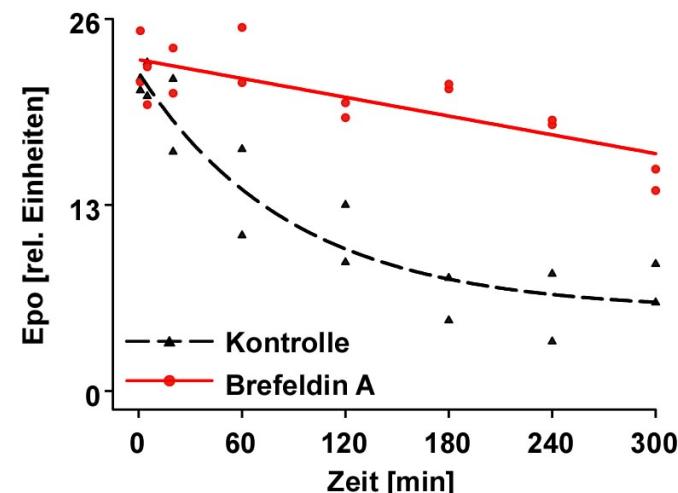
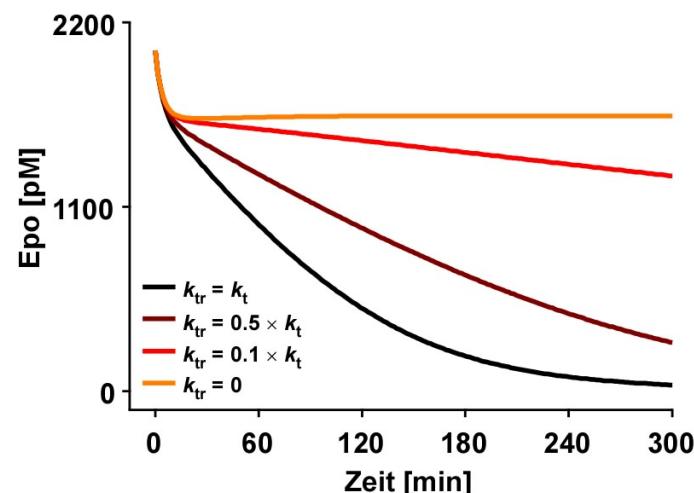
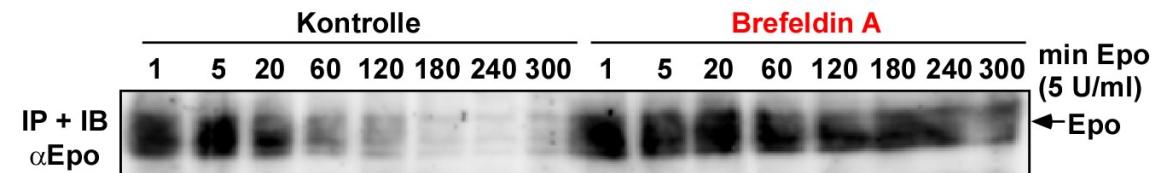
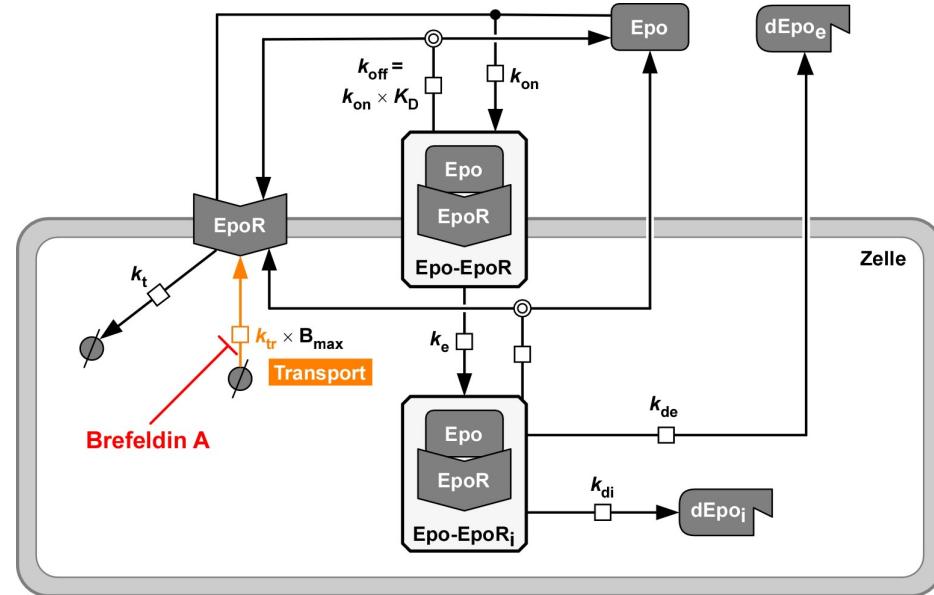
Optimale Versuchsplanung

- Messung der Beobachtungsfunktion mit der grössten Änderung



Optimale Versuchsplanung

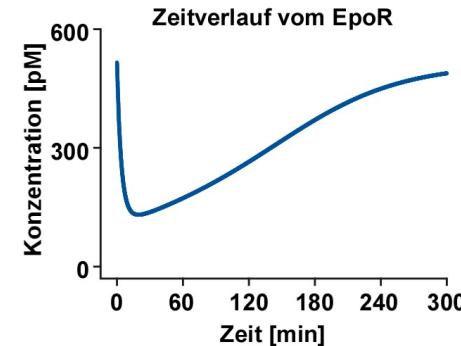
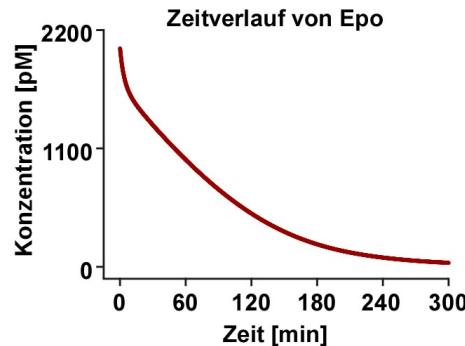
- Experimentelle Bestätigung der Modellverhersage



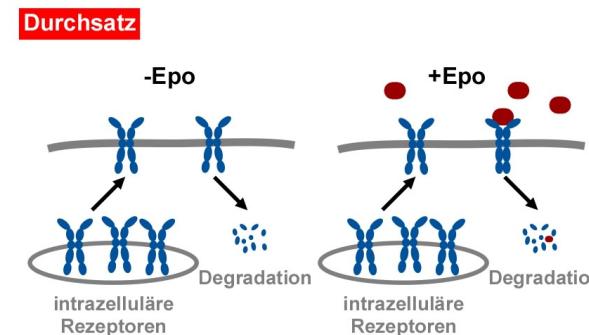
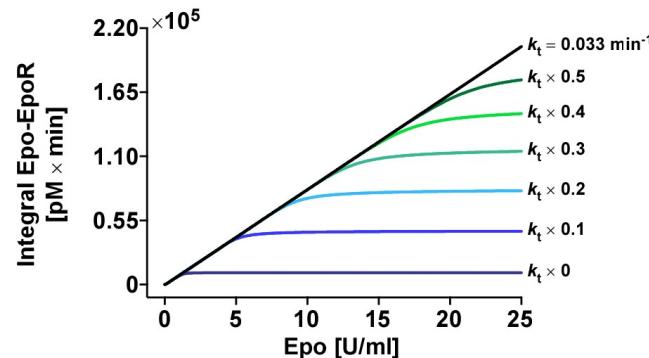
Zusammenfassung I

Informationsverarbeitung durch den EpoR:

- Schneller Abbau von intaktem Epo und Erneuerung des EpoR auf der Zelle



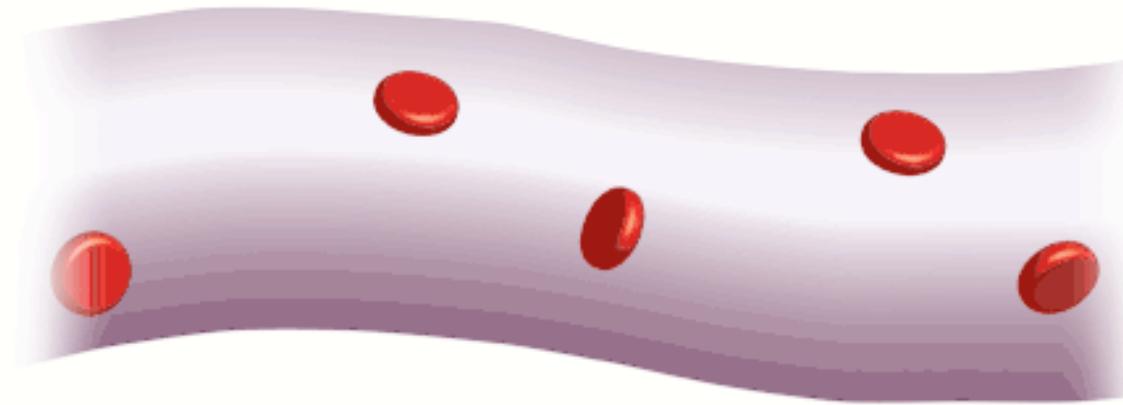
- Lineare Signalweiterleitung durch schnellen Durchsatz des EpoR an der Zelloberfläche



- Präzise Übersetzung der Epo-Konzentration in Produktion von Erythrozyten

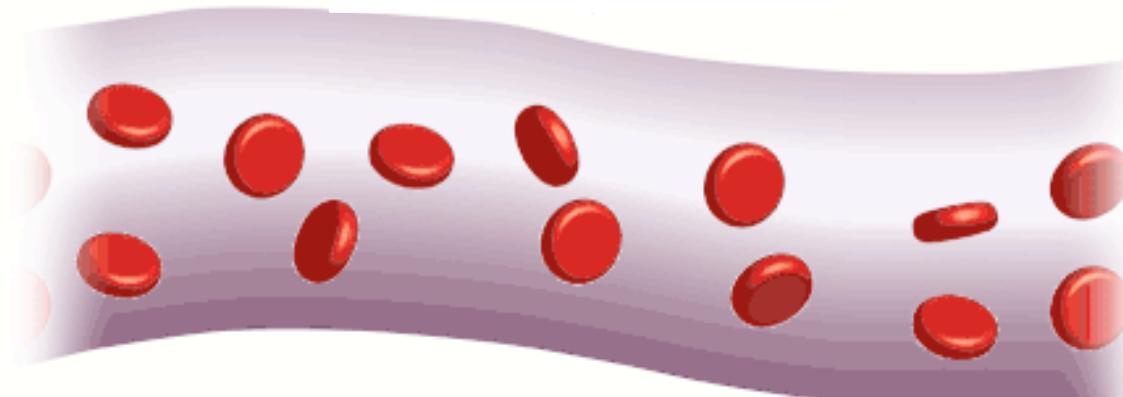
Becker, Schilling, Bachmann, Baumann, Raue, Maiwald, Timmer, Klingmüller. Science. 2010; 328(5984):1404-8.

Anämie



Hemoglobin (Hb) < 11 g/dl

→ Müdigkeit und Abgeschlagenheit



Anämie

Anämie in chronischen Nierenerkrankungen (CKD)

Bluthochdruck und Diabetes → End Stage Renal Disease

Weltweit 1.5 Millionen mit End Stage Renal Disease

ESAs in CKD

Epo alfa (Epogen/Procrit)
Epo beta (NeoRecormon)
Darbepoetin (Aranesp)
Cera (Mircera)
Peginesatide (Omontys)

Anämie in Krebserkrankungen

14 Millionen in 2012

Krebsarten

Brust	12%
Darm	10%
Lunge	13%

(WHO 2012)

10 Jahre Überleben

Brust	78%
Darm	57%
Lunge	5%

(WHO 2012)

Anämie Prevalenz

(Hb<12 g/dl)

Brust	41-82%
Darm	40-80%
Lunge	8-84%

(Knight et al 2004)

ESAs im Krebs

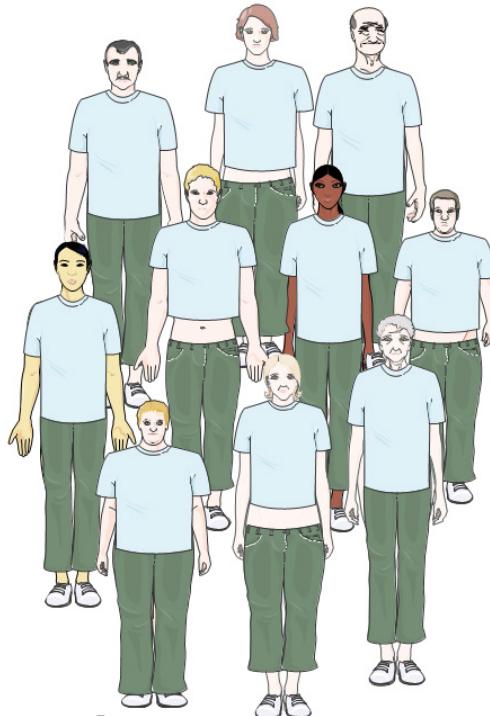
Epo alfa (Epogen/Procrit)
Epo beta (NeoRecormon)
Darbepoetin (Aranesp)

Online tool für Optimierung der Anämiebehandlung

Anämie bei chronischen Erkrankungen

One-fits-all

Behandlung mit ESAs
innerhalb
der Richtlinien



Chronischen Nierenerkrankungen

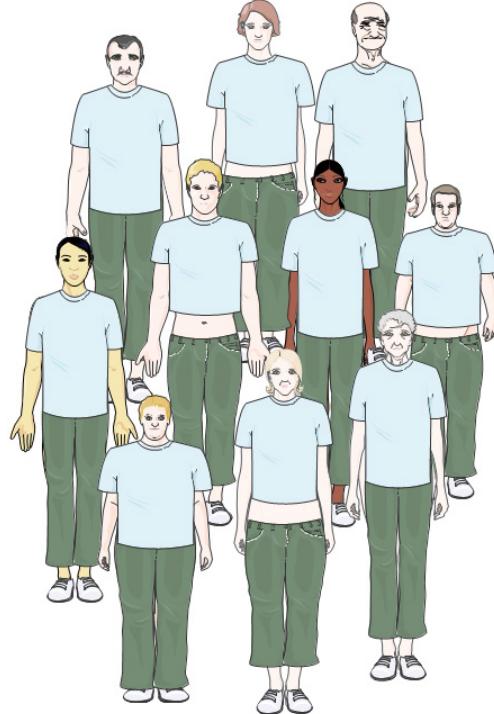
- Schwierigkeiten der Dosisanpassung
- Bluttransfusionen sind nicht günstig

Lungkrebs

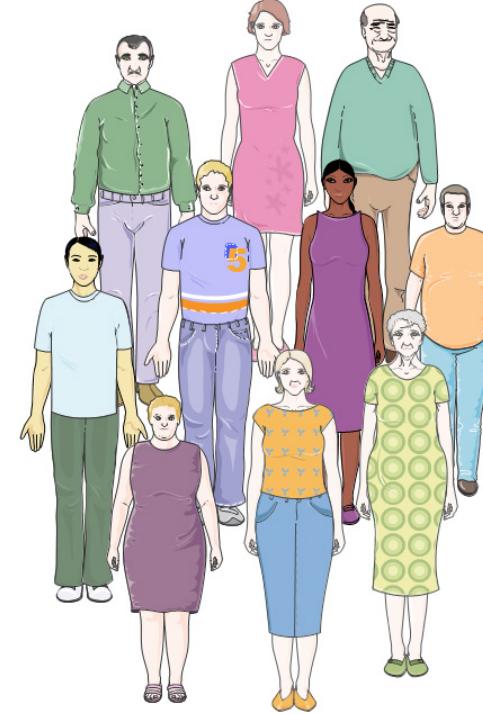
- Keine Antwort in 40% der Patienten

- Risiko für thromboembolische Ereignisse
- Risiko für Todesfälle

Personalisierte Optimierung der Anämiebehandlung



Behandlung nach
den Richtlinien

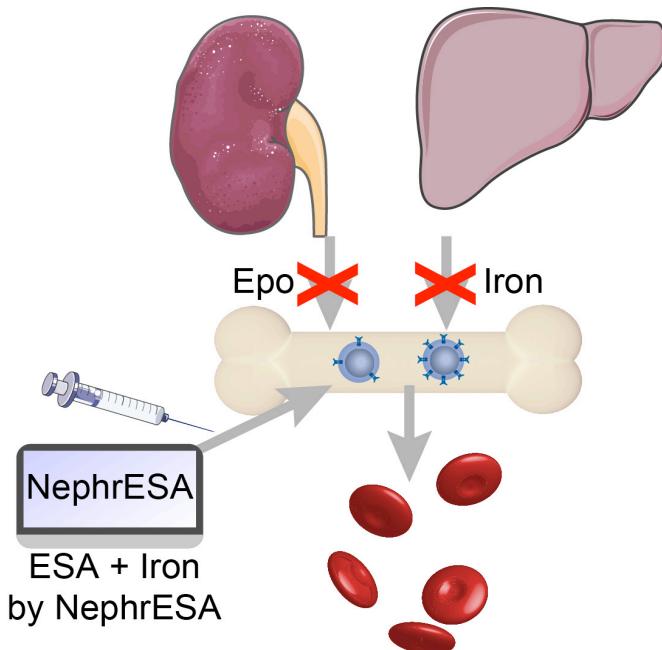


Personalisierung der Behandlung
durch ein mechanistisches Modell

E:Med – Maßnahme zur Etablierung der Systemmedizin

e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der
Systemmedizin:
Demonstratoren zur Individualisierten
Medizin

NephESA – Model-based optimization of anaemia treatment for the individual chronic kidney disease patient



Model-based optimized
anaemia treatment

- ▶ Stabilization of hemoglobin
- ▶ Reduced risk of thrombovascular events
- ▶ Improved quality of life

