

Cyklická neutropenie a její původ

Vlastimil Severa

Masarykova univerzita v Brně

Podlesí, 3.-6.9.2013



1 Úvod

2 Modely krvetvorby pro CN

3 Strukturovaný model krvetvorby pro CN

4 Simulace

Cyklická neutropenie

Cyklická neutropenie (CN)

- Porucha, která u pacientů zapříčiňuje časté infekce a další zdravotní problémy.

Cyklická neutropenie

Cyklická neutropenie (CN)

- Porucha, která u pacientů zapříčiňuje časté infekce a další zdravotní problémy.
- Projevuje se tvořením vředů (ústa, tlusté střevo), záněty v krku, záněty dásní, horečkou, či bolestí břicha. Vzácněji potom pacienti mohou trpět i těžšími infekcemi, např. zápalem plic.

Cyklická neutropenie

Cyklická neutropenie (CN)

- Porucha, která u pacientů zapříčiňuje časté infekce a další zdravotní problémy.
- Projevuje se tvořením vředů (ústa, tlusté střevo), záněty v krku, záněty dásní, horečkou, či bolestí břicha. Vzácněji potom pacienti mohou trpět i těžšími infekcemi, např. zápalem plic.
- Příznaky se pravidelně opakují v 19-21 denních cyklech. Byly ovšem zaznamenány i delší periody - až 46 dní.

Cyklická neutropenie

Cyklická neutropenie (CN)

- Porucha, která u pacientů zapříčiňuje časté infekce a další zdravotní problémy.
- Projevuje se tvořením vředů (ústa, tlusté střevo), záněty v krku, záněty dásní, horečkou, či bolestí břicha. Vzácněji potom pacienti mohou trpět i těžšími infekcemi, např. zápalem plic.
- Příznaky se pravidelně opakují v 19-21 denních cyklech. Byly ovšem zaznamenány i delší periody - až 46 dní.
- Nemoc je nejčastěji diagnostikována krátce po narození. V dospělosti se některé její příznaky zmírňují. Nebyly zaznamenány žádné zhoubné varianty CN.

Cyklická neutropenie

Cyklická neutropenie (CN)

- Porucha, která u pacientů zapříčiňuje časté infekce a další zdravotní problémy.
- Projevuje se tvořením vředů (ústa, tlusté střevo), záněty v krku, záněty dásní, horečkou, či bolestí břicha. Vzácněji potom pacienti mohou trpět i těžšími infekcemi, např. zápalem plic.
- Příznaky se pravidelně opakují v 19-21 denních cyklech. Byly ovšem zaznamenány i delší periody - až 46 dní.
- Nemoc je nejčastěji diagnostikována krátce po narození. V dospělosti se některé její příznaky zmírňují. Nebyly zaznamenány žádné zhoubné varianty CN.
- Jedná se o vzácnou nemoc - 1 postižený z 1 mil. jedinců.

Cyklická neutropenie

Cyklická neutropenie (CN)

- Porucha, která u pacientů zapříčiňuje časté infekce a další zdravotní problémy.
- Projevuje se tvořením vředů (ústa, tlusté střevo), záněty v krku, záněty dásní, horečkou, či bolestí břicha. Vzácněji potom pacienti mohou trpět i těžšími infekcemi, např. zápalem plic.
- Příznaky se pravidelně opakují v 19-21 denních cyklech. Byly ovšem zaznamenány i delší periody - až 46 dní.
- Nemoc je nejčastěji diagnostikována krátce po narození. V dospělosti se některé její příznaky zmírňují. Nebyly zaznamenány žádné zhoubné varianty CN.
- Jedná se o vzácnou nemoc - 1 postižený z 1 mil. jedinců.
- Kongenitální neutropenie - podobné příznaky i původ, ovšem neprojevuje se v cyklech.

Cyklická neutropenie

Cyklická neutropenie (CN)

- Porucha, která u pacientů zapříčiňuje časté infekce a další zdravotní problémy.
- Projevuje se tvořením vředů (ústa, tlusté střevo), záněty v krku, záněty dásní, horečkou, či bolestí břicha. Vzácněji potom pacienti mohou trpět i těžšími infekcemi, např. zápalem plic.
- Příznaky se pravidelně opakují v 19-21 denních cyklech. Byly ovšem zaznamenány i delší periody - až 46 dní.
- Nemoc je nejčastěji diagnostikována krátce po narození. V dospělosti se některé její příznaky zmírňují. Nebyly zaznamenány žádné zhoubné varianty CN.
- Jedná se o vzácnou nemoc - 1 postižený z 1 mil. jedinců.
- Kongenitální neutropenie - podobné příznaky i původ, ovšem neprojevuje se v cyklech.
- Léčí se chemoterapií a následnou aplikací hormonu G-CSF, který stimuluje diferenciaci, proliferaci i životnost neutrofilů.

Původ nemoci

ELANE

- Gen zodpovědný za tvorbu bílkoviny neutrofilní elastázy.

Původ nemoci

ELANE

- Gen zodpovědný za tvorbu bílkoviny neutrofilní elastázy.
- Tento enzym je tvořen ve chvíli, kdy tělo spustí imunitní reakci proti nákaze. Modifikuje funkce jednotlivých bílých krvinek při boji s infekcí.

Původ nemoci

ELANE

- Gen zodpovědný za tvorbu bílkoviny neutrofilní elastázy.
- Tento enzym je tvořen ve chvíli, kdy tělo spustí imunitní reakci proti nákaze.
Modifikuje funkce jednotlivých bílých krvinek při boji s infekcí.

U pacientů s cyklickou neutropenií (90-100%) bylo identifikováno více jak 15 mutací tohoto genu. Tyto mutace způsobují produkci „abnormální“ elastázy.

Původ nemoci

ELANE

- Gen zodpovědný za tvorbu bílkoviny neutrofilní elastázy.
- Tento enzym je tvořen ve chvíli, kdy tělo spustí imunitní reakci proti nákaze. Modifikuje funkce jednotlivých bílých krvinek při boji s infekcí.

U pacientů s cyklickou neutropenií (90-100%) bylo identifikováno více jak 15 mutací tohoto genu. Tyto mutace způsobují produkci „abnormální“ elastázy.

Tato elastáza zachovává některé vlastnosti té původní, ovšem neutrofily produkující „abnormální“ elastázu mají kratší životnost.

Původ nemoci

ELANE

- Gen zodpovědný za tvorbu bílkoviny neutrofilní elastázy.
- Tento enzym je tvořen ve chvíli, kdy tělo spustí imunitní reakci proti nákaze. Modifikuje funkce jednotlivých bílých krvinek při boji s infekcí.

U pacientů s cyklickou neutropenií (90-100%) bylo identifikováno více jak 15 mutací tohoto genu. Tyto mutace způsobují produkci „abnormální“ elastázy.

Tato elastáza zachovává některé vlastnosti té původní, ovšem neutrofilny produkující „abnormální“ elastázu mají kratší životnost.

To vede k nedostatku neutrofilů, kdy proces krvetvorby není schopen dostatečně nahradit jejich rychlý úbytek.

Původ nemoci

ELANE

- Gen zodpovědný za tvorbu bílkoviny neutrofilní elastázy.
- Tento enzym je tvořen ve chvíli, kdy tělo spustí imunitní reakci proti nákaze. Modifikuje funkce jednotlivých bílých krvinek při boji s infekcí.

U pacientů s cyklickou neutropenií (90-100%) bylo identifikováno více jak 15 mutací tohoto genu. Tyto mutace způsobují produkci „abnormální“ elastázy.

Tato elastáza zachovává některé vlastnosti té původní, ovšem neutrofilny produkující „abnormální“ elastázu mají kratší životnost.

To vede k nedostatku neutrofilů, kdy proces krvetvorby není schopen dostatečně nahradit jejich rychlý úbytek.

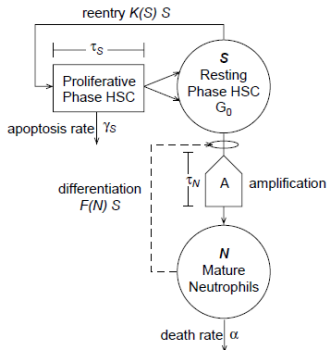
Většina pacientů zdědí mutovaný gen od jednoho ze svých rodičů. Ve výjimečných případech může ovšem jít o zcela novou mutaci.

Oscillations in cyclical neutropenia (S.Bernard, 2003)

Většina předchozích (obecných) modelů předpokládala vznik oscilací počtu neutrofilů v destabilizaci zpětné vazby. Zde je naopak jako příčina uvažována porucha regulačních mechanismů kmenových buněk (HSC). Konkrétně se jedná o změnu úmrtnosti (apoptóza) buněk během vývoje.

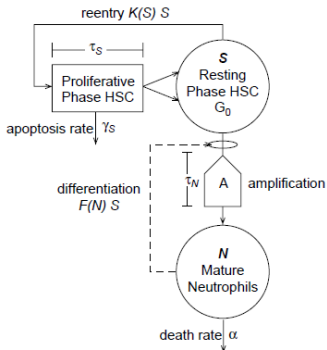
Oscillations in cyclical neutropenia (S.Bernard, 2003)

Většina předchozích (obecných) modelů předpokládala vznik oscilací počtu neutrofilů v destabilizaci zpětné vazby. Zde je naopak jako příčina uvažována porucha regulačních mechanismů kmenových buněk (HSC). Konkrétně se jedná o změnu úmrtnosti (apoptóza) buněk během vývoje.



Oscillations in cyclical neutropenia (S.Bernard, 2003)

Většina předchozích (obecných) modelů předpokládala vznik oscilací počtu neutrofilů v destabilizaci zpětné vazby. Zde je naopak jako příčina uvažována porucha regulačních mechanismů kmenových buněk (HSC). Konkrétně se jedná o změnu úmrtnosti (apoptóza) buněk během vývoje.

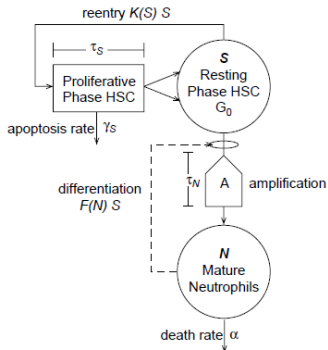


Výsledky:

- S rostoucí mírou úmrtnosti buněk se prodlužuje perioda oscilace počtu neutrofilů.

Oscillations in cyclical neutropenia (S.Bernard, 2003)

Většina předchozích (obecných) modelů předpokládala vznik oscilací počtu neutrofilů v destabilizaci zpětné vazby. Zde je naopak jako příčina uvažována porucha regulačních mechanismů kmenových buněk (HSC). Konkrétně se jedná o změnu úmrtnosti (apoptóza) buněk během vývoje.

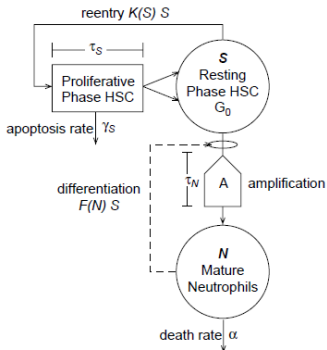


Výsledky:

- S rostoucí mírou úmrtnosti buněk se prodlužuje perioda oscilace počtu neutrofilů.
- Zároveň se objevují i oscilace v počtu HSC, které pak zapříčiňují i oscilace velikostí populací ostatních krevních buněk.

Oscillations in cyclical neutropenia (S.Bernard, 2003)

Většina předchozích (obecných) modelů předpokládala vznik oscilací počtu neutrofilů v destabilizaci zpětné vazby. Zde je naopak jako příčina uvažována porucha regulačních mechanismů kmenových buněk (HSC). Konkrétně se jedná o změnu úmrtnosti (apoptóza) buněk během vývoje.



Výsledky:

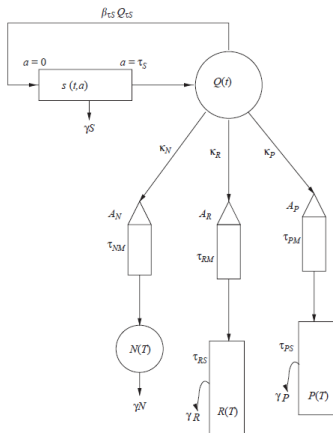
- S rostoucí mírou úmrtnosti buněk se prodlužuje perioda oscilace počtu neutrofilů.
- Zároveň se objevují i oscilace v počtu HSC, které pak zapříčiňují i oscilace velikostí populací ostatních krevních buněk.
- Tyto oscilace jsou ovšem mírnější oproti neutrofilům, což podle autorů svědčí o robustnějších regulačních mechanismech v těchto vývojových liniích.

A mathematical model of hematopoiesis: CN (C.Colijn, 2005)

Tento model sleduje všechny tři hlavní vývojové větve krevních buněk (neutrofily, erytrocyty, trombocyty).

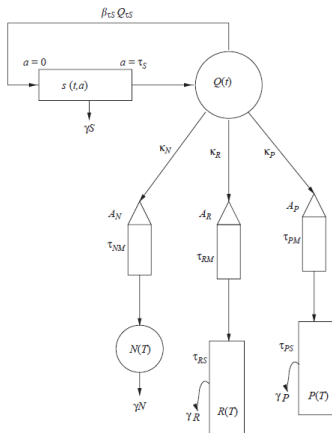
A mathematical model of hematopoiesis: CN (C.Colijn, 2005)

Tento model sleduje všechny tři hlavní vývojové větve krevních buněk (neutrofilů, erytrocytů, trombocytů).



A mathematical model of hematopoiesis: CN (C.Colijn, 2005)

Tento model sleduje všechny tři hlavní vývojové větve krevních buněk (neutrofily, erytrocyty, trombocyty).

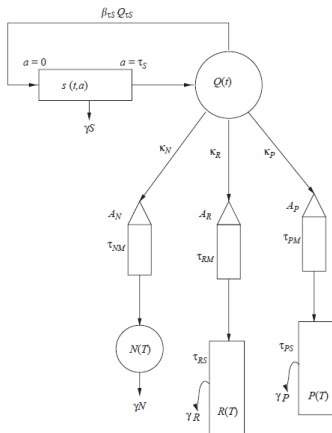


Výsledky:

- Na základě provedených simulací autoři představují hypotézu, že v případě CN dochází jak k destabilizaci kontrolních mechanismů HSC, tak ke změněm ve vývojové linii neutrofilů.

A mathematical model of hematopoiesis: CN (C.Colijn, 2005)

Tento model sleduje všechny tři hlavní vývojové větve krevních buněk (neutrofilů, erytrocytů, trombocytů).



Výsledky:

- Na základě provedených simulací autoři představují hypotézu, že v případě CN dochází jak k destabilizaci kontrolních mechanismů HSC, tak ke změnám ve vývojové linii neutrofilů.
- Jako hlavní příčiny oscilací jsou uvedeny zvýšená úmrtnost buněk (stejně jako v předchozím modelu), ale i snížený počet buněk, které vstupují do proliferace.

Konstrukce modelu

U každé buňky sledujeme dvě charakteristiky: *level* a *commitment*. Podle těchto kritérií můžeme všechny buňky podílející se na krvetvorbě rozdělit do jednotlivých skupin.

Konstrukce modelu

U každé buňky sledujeme dvě charakteristiky: *level* a *commitment*. Podle těchto kritérií můžeme všechny buňky podílející se na krvetvorbě rozdělit do jednotlivých skupin.

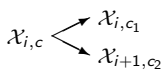
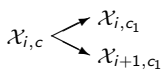
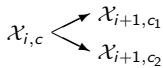
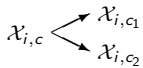
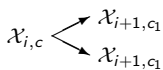
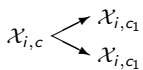
Buňky se během procesu krvetvorby dělí a transformují. Přitom se „přesouvají“ mezi jednotlivými skupinami, přičemž pro tyto procesy předpokládáme jistá omezení.

Konstrukce modelu

U každé buňky sledujeme dvě charakteristiky: *level* a *commitment*. Podle těchto kritérií můžeme všechny buňky podílející se na krvetvorbě rozdělit do jednotlivých skupin.

Buňky se během procesu krvetvorby dělí a transformují. Přitom se „přesouvají“ mezi jednotlivými skupinami, přičemž pro tyto procesy předpokládáme jistá omezení.

Buněčné dělení

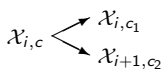
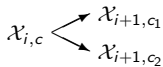
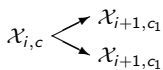
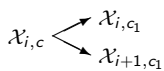
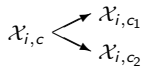
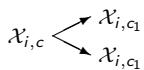


Konstrukce modelu

U každé buňky sledujeme dvě charakteristiky: *level* a *commitment*. Podle těchto kritérií můžeme všechny buňky podílející se na krvetvorbě rozdělit do jednotlivých skupin.

Buňky se během procesu krvetvorby dělí a transformují. Přitom se „přesouvají“ mezi jednotlivými skupinami, přičemž pro tyto procesy předpokládáme jistá omezení.

Buněčné dělení



Buněčná transformace

$$\mathcal{X}_{i,c_1} \longrightarrow \mathcal{X}_{i,c_2}$$

$$\mathcal{X}_{i,c_1} \longrightarrow \mathcal{X}_{i+1,c_1}$$

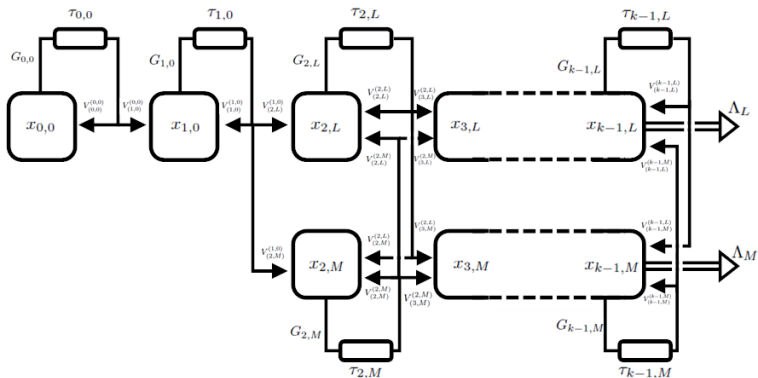
$$\mathcal{X}_{i,c_1} \longrightarrow \mathcal{X}_{i+1,c_2}$$

Schema modelu

Označme $x_{i,c}$ skupinu buněk na levelu i a s commitmentem c .

Schema modelu

Označme $x_{i,c}$ skupinu buněk na levelu i a s commitmentem c .



Rovnice modelu

$$x'_{0,0}(t) = - (G_{0,0} + \Gamma_{0,0}) x_{0,0}(t) + V_{(0,0)}^{(0,0)} x_{0,0}(t - \tau_{0,0}),$$

$$x'_{1,0}(t) = - (G_{1,0} + \Gamma_{0,0}) x_{1,0}(t) + V_{(1,0)}^{(1,0)} x_{1,0}(t - \tau_{1,0}) + V_{(1,0)}^{(0,0)} x_{0,0}(t - \tau_{0,0}),$$

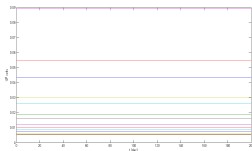
$$x'_{2,c_1}(t) = - (G_{2,c_1} + \Gamma_{0,0}) x_{2,c_1}(t) + V_{(2,c_1)}^{(2,c_1)} x_{2,c_1}(t - \tau_{2,c_1}) \\ + V_{(2,c_1)}^{(2,c_2)} x_{2,c_2}(t - \tau_{2,c_2}) + V_{(2,c_1)}^{(1,0)} x_{1,0}(t - \tau_{1,0}),$$

$$x'_{i,c_1}(t) = - (G_{i,c_1} + \Gamma_{0,0}) x_{i,c_1}(t) + V_{(i,c_1)}^{(i,c_1)} x_{i,c_1}(t - \tau_{i,c_1}) + V_{(i,c_1)}^{(i,c_2)} x_{i,c_2}(t - \tau_{i,c_2}) \\ + V_{(i,c_1)}^{(i-1,c_1)} x_{i-1,c_1}(t - \tau_{i-1,c_1}) + V_{(i,c_1)}^{(i-1,c_2)} x_{i-1,c_2}(t - \tau_{i-1,c_2}),$$

$$x'_{k-1,c_1}(t) = - (G_{k-1,c_1} + \Gamma_{0,0}) x_{k-1,c_1}(t) + V_{(k-1,c_1)}^{(k-1,c_1)} x_{k-1,c_1}(t - \tau_{k-1,c_1}) \\ + V_{(k-1,c_1)}^{(k-1,c_2)} x_{k-1,c_2}(t - \tau_{k-1,c_2}) + V_{(k-1,c_1)}^{(k-2,c_1)} x_{k-2,c_1}(t - \tau_{k-2,c_1}) \\ + V_{(k-1,c_1)}^{(k-2,c_2)} x_{k-2,c_2}(t - \tau_{k-2,c_2}) - \Lambda_L x_{k-1,c_1}(t),$$

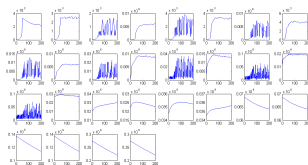
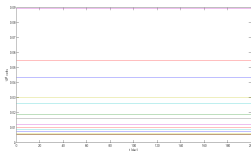
kde $i = 3, \dots, k-2$ a $c_1, c_2 \in \{L, M\}$, $c_1 \neq c_2$.

Přenos změny parametru



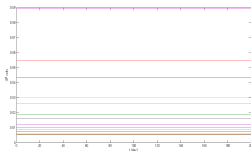
$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.99	11.99
7	16.05	16.05
8	18.68	18.68
9	26.02	26.02
10	30.26	30.26
11	43.59	43.59
12	54.97	54.97
13	89.31	89.31
Σ	654.67	

Přenos změny parametru

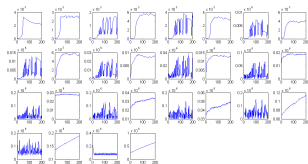
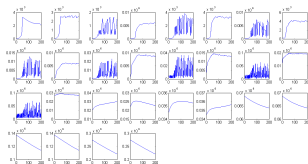


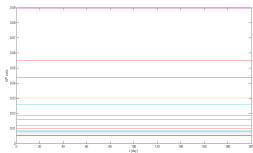
$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.99	11.99
7	16.05	16.05
8	18.68	18.68
9	26.02	26.02
10	30.26	30.26
11	43.59	43.59
12	54.97	54.97
13	89.31	89.31
Σ	654.67	

Přenos změny parametru

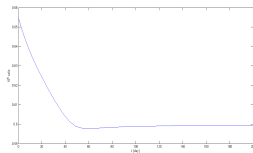
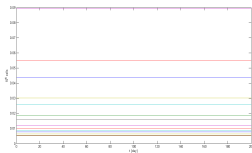


$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.99	11.99
7	16.05	16.05
8	18.68	18.68
9	26.02	26.02
10	30.26	30.26
11	43.59	43.59
12	54.97	54.97
13	89.31	89.31
Σ	654.67	



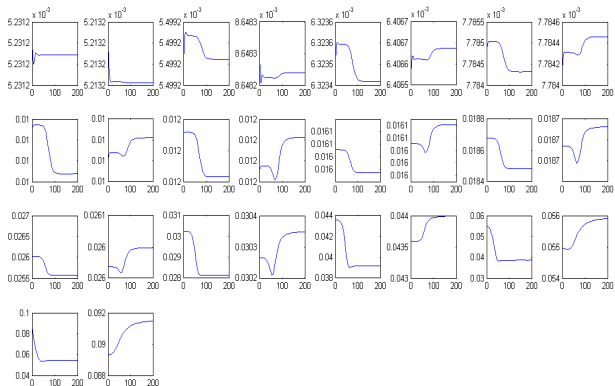


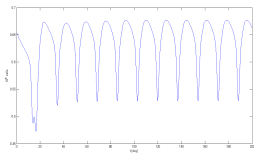
$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.99	11.99
7	16.05	16.05
8	18.68	18.68
9	26.02	26.02
10	30.26	30.26
11	43.59	43.59
12	54.97	54.97
13	89.31	89.31
Σ	654.67	



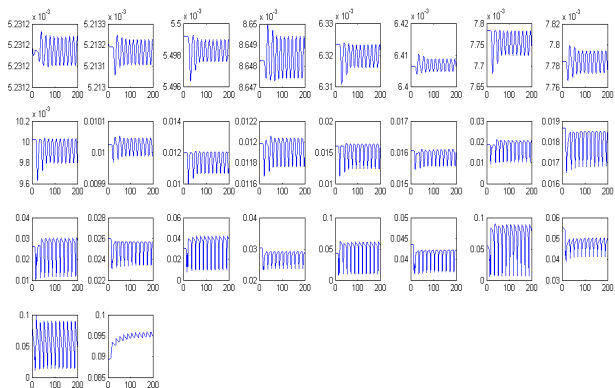
$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.99	11.99
7	16.05	16.05
8	18.68	18.68
9	26.02	26.02
10	30.26	30.26
11	43.59	43.59
12	54.97	54.97
13	89.31	89.31
Σ	654.67	

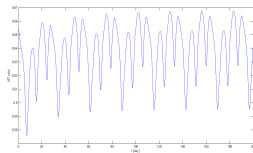
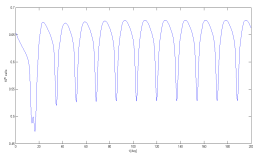
$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.97	11.98
7	16.01	16.05
8	18.48	18.68
9	25.56	26.04
10	28.14	30.35
11	39.16	43.99
12	38.62	55.90
13	54.09	91.47
Σ	599.48	





$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.74	7.77
5	9.79	9.98
6	11.08	11.87
7	15.93	16.04
8	20.65	18.47
9	29.23	25.68
10	39.90	28.88
11	56.44	42.14
12	78.11	49.63
13	50.51	94.98
Σ	662.19	

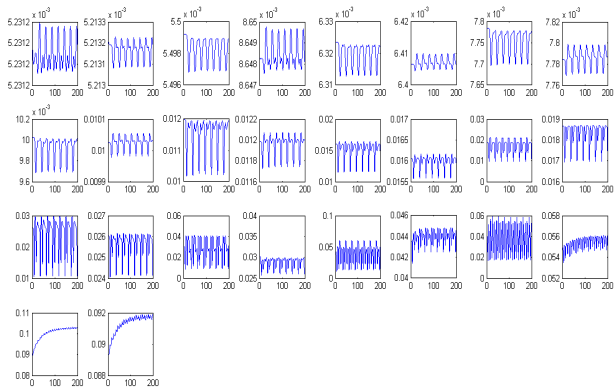


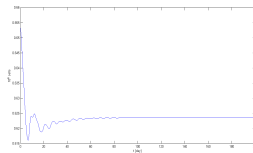
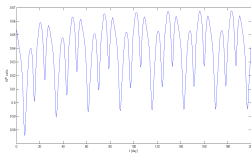
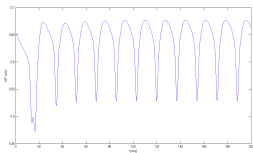


$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.74	7.77
5	9.79	9.98
6	11.08	11.87
7	15.93	16.04
8	20.65	18.47
9	29.23	25.68
10	39.90	28.88
11	56.44	42.14
12	78.11	49.63
13	50.51	94.98
Σ	662.19	

$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.91	11.98
7	14.80	15.94
8	10.61	17.41
9	13.00	24.19
10	32.85	27.31
11	49.54	44.65
12	44.58	56.06
13	102.77	91.79
Σ	642.37	

Původ CN









$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.74	7.77
5	9.79	9.98
6	11.08	11.87
7	15.93	16.04
8	20.65	18.47
9	29.23	25.68
10	39.90	28.88
11	56.44	42.14
12	78.11	49.63
13	50.51	94.98
Σ	662.19	

$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.78	7.78
5	10.02	10.02
6	11.91	11.98
7	14.80	15.94
8	10.61	17.41
9	13.00	24.19
10	32.85	27.31
11	49.54	44.65
12	44.58	56.06
13	102.77	91.79
Σ	642.37	

$\times 10^3$	c_1	c_2
0	5.23	
1	5.21	
2	5.49	8.64
3	6.32	6.41
4	7.75	7.78
5	9.92	10.02
6	11.46	12.00
7	14.84	16.08
8	15.11	18.57
9	20.01	26.18
10	19.22	29.65
11	26.68	46.73
12	60.99	55.20
13	88.82	89.16
Σ	623.52	

Literatura

-  Michael C. Mackey: Unified Hypothesis for the Origin of Aplastic Anemia and Periodic Hematopoiesis, *Blood*, **Vol.51**, pp. 941–956, 1978
-  Samuel Bernard, Jacques Bélair, Michael C. Mackey: Oscillations in cyclical neutropenia: new evidence based on mathematical modeling, *Journal of Theoretical Biology*, **Vol. 223**, pp. 283–298, 2003
-  Caroline Colijn, Michael C. Mackey: A mathematical model of hematopoiesis: I. Periodic chronic myelogenous leukemia, *Journal of Theoretical Biology*, **Vol. 237**, pp. 117–132, 2005
-  Caroline Colijn, Michael C. Mackey: A mathematical model of hematopoiesis: II. Cyclical neutropenia, *Journal of Theoretical Biology*, **Vol. 237**, pp. 133–146, 2005

Děkuji Vám za pozornost