



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Agent based modeling of viral infections: an investigation across several spatio-temporal scales

Mancini, E.

Publication date

2014

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Mancini, E. (2014). *Agent based modeling of viral infections: an investigation across several spatio-temporal scales*.

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

Samenvatting

Infectieziektes zijn een bedreiging voor onze moderne maatschappij door de toegenomen populatiedichtheid in de wereld, dus het is zeer belangrijk om in staat te zijn om infectieverspreidingen beter te begrijpen en te voorspellen. Virale infecties zijn van nature complexe en adaptieve processen op meerdere tijds- en ruimteschalen (multi-schaal). De microscopische processen binnen en tussen cellen leiden tot emergente, macroscopische effecten in personen en populaties. Om deze reden is het nodig om virale infecties te bestuderen op meerdere spatio-temporele schalen, en uiteindelijk in één integraal, multi-schaal perspectief.

Eén van de grote uitdagingen voor de computationele wetenschappen is het ontwikkelen van een dergelijk multi-schaal model welke biologische mechanismen kan reproduceren van het moleculaire niveau tot het epidemiologische niveau. Echter, ons begrip van de biologische en computationele complexiteit van dit probleem is nog verre van compleet.

In deze Dissertatie hebben we de complexiteit onderzocht van de interactie tussen virussen, het immuunsysteem, en medicijnen op meerdere spatio-temporele schalen (van het moleculaire en cellulaire niveau tot op het niveau van virtuele patiënten). Onze bijdrage heeft zowel biologische als computationele aspecten. In het computationele domein hebben we nieuwe modellen ontwikkeld op het intracellulaire en intercellulaire niveau en hebben we het gebruik van informatietheorie geïntroduceerd in de analyse van een bestaand 'agent-based' computermodel (ABM). We hebben aangetoond dat het ABM kan worden gebruikt om virale infecties te modelleren op iedere spatio-temporele schaal en dat het een adequaat kader biedt om een multi-schaal model te creëren om virale infecties en de respons van het immuunsysteem te simuleren. In het biologische domein verbeteren we het begrip van de dynamiek van HIV-infectie onder cART-therapie, hetgeen inzicht biedt in de oorzaken van het falen van gestructureerde onderbrekingen van therapie, als ook de tijdsduur kwantificeert van de gecontinueerde immuunrespons na een tijdelijke cART-therapie gedurende de primaire infectieperiode.

In het computationele domein is onze eerste bijdrage de ontwikkeling van een stochastisch model van HIV-1 intracellulaire replicatie. We simuleren de cycles van HIV in één enkele cel, van de HIV-capside in het cytoplasma tot de productie van het nieuwe virale genoom, waarbij de belangrijke eiwitten en genetische materialen binnen de cellen worden gevolgd. We gebruiken twee verschillende simulatiemethodes om het model te implementeren en vergelijken ze op basis van de hoeveelheid geïntegreerde cDNA en getranscribeerde virale mRNA na één ronde van virale replicatie. We identificeren de noodzaak voor de diffusie-gebaseerde methode van additionele gegevens van experimenten over de mobiliteit van HIV-eiwitten in het cytoplasma.

Onze tweede bijdrage, dit keer op de intercellulaire schaal, is een modelkader dat in staat is om *in vitro* experimenten te ondersteunen door het simuleren van celgroei en virale replicatie in één enkele laag van cellen. Dit kader is bedoeld om toekomstige implementatie van dynamica op de lagere spatio-temporele schalen te ondersteunen, om zo een accurate simulatie mogelijk te maken van de nieuwe virusdeeltjes afkomstig uit geïnfecteerde cellen. We evalueren tevens de kritische rol van enkele parameters en gebruikten ons model op een concrete manier om experimentele biologen te helpen om problemen te identificeren in hun experiment, hetgeen een verklaring leverde voor de discrepantie tussen de voorspellingen van het model en de experimentele observaties.

Onze laatste contributie in het computationele domein is het gebruik van de stroming van 'mutual information' (een centrale maat uit de informatie-theorie) in het complexe netwerk van interacties tussen cellen van het immuunsysteem en het virus op de schaal van individuele patiënten.

Onze bijdragen in het biologische domein richten zich op nieuwe inzichten in de dynamiek van de HIV-infectie op de schaal van individuele patiënten. Onze nieuwe methode meet de 'mutual information' tussen verschillende typen cellen in een onbehandelde HIV-infectie, hetgeen ons in staat stelt om de observaties van de Primo-SHM klinische testen te interpreteren. In de Primo-SHM klinische testen observeerde men dat het starten van een tijdelijke

cART binnen 6 maanden post-infectie leidde tot een langdurige verlaging van de virale setpoint wat de noodzaak om cART te herhalen uitstelt. Onze studie verklaart en kwantificeert het tijdelijke positieve effect van cART geobserveerd in de Primo-SHM studie. We observeren een reeds bekende, korte fase waarin het starten van een tijdelijke cART een langdurig effect heeft (acute fase), maar we observeren daarnaast nog een tot nu toe onbekende fase van ongeveer tien maanden waarin het starten van cART nog steeds een significant langdurigere invloed heeft op de virale setpoint vergeleken met de chronische fase.

We tonen aan dat de rol van provirus dusver onderschat is. We voorspellen dat de hoeveelheid HIV-reservoirs in macrofagen en latent geïnfecteerde CD4⁺ T lymfocyten voldoende zijn om te verklaren waarom experimenten met gestructureerde onderbrekingen van therapie mislukt zijn. Deze observatie kan significante gevolgen hebben voor het ontwerp van toekomstige therapieschema's.

Verder voorspellen we dat de tijdelijke verlaging van de grootte van HIV-reservoirs de oorzaak is van het tijdelijke positieve effect geobserveerd in de Primo-SHM studie, wat de centrale rol van provirus bevestigt in het verloop van de HIV-infectie. Van belang hierbij is een recente studie in het vakblad Cell waarin de voorheen onderschatte rol van provirus in verband wordt gebracht met het tot nu toe mislukken van de HIV-epidemie een half toe te roepen.

Als laatst tonen we aan dat, indien er geen resistentie tegen medicijnen optreedt, het mogelijk is om een geoptimaliseerd schema te vinden van therapie-onderbrekingen waarbij de effectiviteit van therapie nagenoeg gelijk blijft aan die van de continue therapie, met een verlaging van 40% van de benodigde hoeveelheid medicijnen. Aan de hand van het falen van het "8 weken therapie, 4 weken rust"-schema tonen we aan dat het nauwgezet gehoorzamen van het optimale schema belangrijker is dan de hoeveelheid medicijnen die ingenomen worden.