

# Un modèle mathématique pour l'hypermutation somatique

Irene BALELLI, Université Paris 13

L'immunité adaptative est constituée de l'ensemble des processus qui permettent au système immunitaire d'améliorer son répertoire d'anticorps, apprenant ainsi à se défendre contre les nouvelles menaces. L'importance de ce phénomène est tout à fait centrale en biologie et en médecine, autant du point de vue physio-pathologique (maladies auto-immunes) que thérapeutique (vaccination, immunothérapie). De plus, au-delà des motivations biomédicales, l'étude de ce système d'apprentissage a donné lieu ces dernières années à l'émergence d'une nouvelle classe de méthodes algorithmiques bio-inspirées (*artificial immune systems*), destinées à résoudre des problèmes d'apprentissage et d'optimisation ([1]). Dans ce contexte, en collaboration avec des biologistes spécialistes des cellules immunitaires et de leurs pathologies, nous avons choisi le processus de mutation-sélection des lymphocytes B, qui se met en place dans les ganglions. Avec le terme "hypermutation somatique" on indique les mutations génétiques auxquelles les lymphocytes B sont soumis dans les centres germinatifs : ceci permet d'augmenter l'affinité pour l'antigène.

L'objectif de l'étude consiste à concevoir et à analyser un modèle mathématique de ce mécanisme, afin de mieux comprendre comment les différents paramètres biologiques influencent la fonctionnalité du système. Nous avons construit un cadre de modélisation qui permet d'évaluer les différents mécanismes de mutation d'un point de vue à la fois qualitatif et quantitatif, et de modéliser de manière fine la grande variabilité génétique des cellules B que le ganglion arrive à produire ([2]). Notre approche de modélisation est basée sur la complémentarité entre outils probabilistes (marches aléatoires, processus de branchement), analyse non-linéaire (équations aux dérivées partielles décrivant la limite macroscopique) et simulations numériques (simulations probabilistes, analyse numérique).

Nous avons formulé et étudié un premier modèle du processus d'hypermutation somatique à caractère essentiellement probabiliste. En effet, l'analyse préliminaire du processus nous a amené naturellement à modéliser les mécanismes de mutation en objet comme des marches aléatoires sur des graphes, dont les caractéristiques changent en fonction des différentes règles de mutations étudiées.

Nous avons testé ces modèles, enrichis aussi avec des mécanismes de sélection et division, à l'aide de simulations numériques. Nous travaillons désormais à l'introduction d'un mécanisme de branchement sur les graphes étudiés ([5], [6]), qui nous permettrait de modéliser mathématiquement la division cellulaire pendant le processus du centre germinatif.

## Références

- [1] FARMER, J. D., PACKARD, N. H., & PERELSON, A. S., *The immune system, adaptation, and machine learning*, Physica D: Nonlinear Phenomena, 22(1), 187-204, 1986.
- [2] LI, Z., WOO, C. J., IGLESIAS-USSEL, M. D., RONAI, D., & SCHARFF, M. D., *The generation of antibody diversity through somatic hypermutation and class switch recombination*, Genes & development, 18(1), 1-11, 2004.
- [3] LOVÁSZ, L., *Random walks on graphs: A survey*, Combinatorics, Paul erdos is eighty, 2(1), 1-46, 1993.
- [4] PERELSON, A. S., & WEISBUCH, G., *Immunology for physicists*, Reviews of modern physics, 69(4), 1219, 1997.
- [5] SHI, Z., *Random walks and trees*, ESAIM: Proceedings. EDP Sciences, p. 1-39, 2011.
- [6] DUTTA, C., PANDURANGAN, G., RAJARAMAN, R., & ROCHE, S., *Branching Random Walks on Graphs*, 2013
- [7] DUNN-WALTERS, D. K., BELELOVSKY, A., EDELMAN, H., BANERJEE, M., & MEHR, R., *The dynamics of germinal centre selection as measured by graph-theoretical analysis of mutational lineage trees*, Clinical and Developmental Immunology, 9(4), 233-243, 2002.