

# Modélisation mathématique de la réponse immunitaire T-CD8

**Simon GIREL**, Université Lyon 1 et Inria Grenoble Rhône-Alpes.

**Mots-clés :** modélisation multi-échelle ; modèle à base d'agents; modèle de Potts cellulaire ; réseau de régulation moléculaire ; équation différentielle à impulsions.

Suite à l'infection d'un organisme par un pathogène intra-cellulaire, les cellules T-CD8+ naïves situées dans les ganglions lymphatiques sont activées par les cellules présentatrices d'antigène. Il s'ensuit une phase dite d'expansion clonale au cours de laquelle les cellules T activées prolifèrent rapidement et se différencient en cellules effectrices, capables d'éliminer les cellules infectées pour combattre l'infection. Enfin, après élimination de l'infection, 90 à 95 % des cellules effectrices meurent par apoptose pendant la phase de contraction tandis que les cellules restantes se différencient en cellules mémoires et garantissent une réponse plus rapide et plus efficace en cas de rencontre ultérieure de l'organisme avec le même pathogène.

Un modèle hybride discret-continu et multi-échelle de la réponse immunitaire T-CD8 a été développé au sein de l'équipe Inria Dracula [1, 2]. À l'échelle cellulaire, une population discrète de cellules T-CD8 est décrite par un modèle à base d'agents, implémenté dans CompuCell3D [3]. Chaque cellule est modélisée par un ensemble de pixels sur grille en 2D sur laquelle elle peut se déplacer, se diviser, interagir avec son environnement, se différencier ou mourir. À l'échelle moléculaire, un réseau génétique intracellulaire simplifié, dont l'état caractérise la différenciation et la mort cellulaire, a été identifié puis modélisé par un système d'EDOs. Ce réseau moléculaire, identique dans chaque cellule, reste influencé par les interactions cellule-cellule, permettant à chaque cellule de développer un profil moléculaire unique. Ce modèle permet de s'intéresser aux conséquences d'événements moléculaires, notamment lors de l'activation des cellules, sur la dynamique de la population cellulaire dans les premiers instants de la réponse immunitaire T-CD8, la différenciation en cellule mémoire n'étant pas considérée.

Considérant une répartition asymétrique des protéines intracellulaires entre deux cellules filles au moment de la division cellulaire, nous avons étudié l'effet du degré d'asymétrie sur l'évolution du profil moléculaire d'une cellule au moyen d'une équation non-linéaire à impulsions, issue du système d'EDOs. Dans cette étude nous montrons, à partir de résultats d'existence et de stabilité de solutions périodiques, comment le phénomène de division asymétrique peut affecter le destin cellulaire et, en particulier, le développement d'une population mémoire. Je présenterai les principaux résultats de cette étude, puis comment ces résultats ont permis d'enrichir le modèle à base d'agents développé dans [1, 2], désormais capable de décrire qualitativement les différentes phases (activation, expansion, contraction, mémoire) de la réponse T-CD8, au niveaux cellulaire et moléculaire.

## Références

- [1] S. A. PROKOPIOU AND L. BARBARROUX AND S. BERNARD AND J. MAFILLE AND Y. LEVERRIER AND C. ARPIN AND J. MARVEL AND O. GANDRILLON AND F. CRAUSTE, *Multiscale Modeling of the Early CD8 T-Cell Immune Response in Lymph Nodes: An Integrative Study*, *Computation*, 2(4):159-181, 2014.
- [2] X. GAO AND C. ARPIN AND J. MARVEL AND S. A. PROKOPIOU AND O. GANDRILLON AND F. CRAUSTE, *IL-2 sensitivity and exogenous IL-2 concentration gradient tune the productive contact duration of CD8+ T cell-APC: a multiscale modeling study*, *BMC. Syst. Biol.*, 10(1):77, 2016.
- [3] M. H. SWAT AND G. L. THOMAS AND J. M. BELMONTE AND A. SHIRINFARD AND D. HMELJAK AND J. A. GLAZIER, *Multi-Scale Modeling of Tissues Using CompuCell3D*, *Computational Methods in Cell Biology*, 325-366, 2012.

**Simon GIREL**, Institut Camille Jordan UMR 5208, Université Claude Bernard Lyon 1, 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France et équipe-projet Inria Dracula, Antenne Inria Lyon La Doua, 56 boulevard Niels Bohr, 69100 Villeurbanne, France.  
girel@math.univ-lyon1.fr

**Fabien CRAUSTE**, Institut Camille Jordan UMR 5208, Université Claude Bernard Lyon 1, 43 boulevard du 11 novembre 1918, 69622 Villeurbanne cedex, France et équipe-projet Inria Dracula, Antenne Inria Lyon La Doua, 56 boulevard Niels Bohr, 69100 Villeurbanne, France.  
crauste@math.univ-lyon1.fr