

# Modélisation Multiéchelle de la Réponse Immunitaire T-CD8

Simon Girel

Institut Camille Jordan et Inria



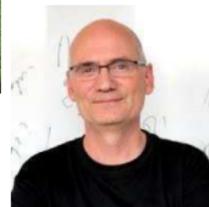
04-06/09/2019

## En collaboration avec...

Fabien Crauste



Olivier Gandrillon



Jacqueline Marvel



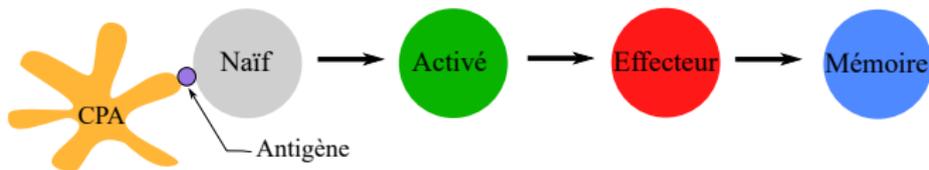
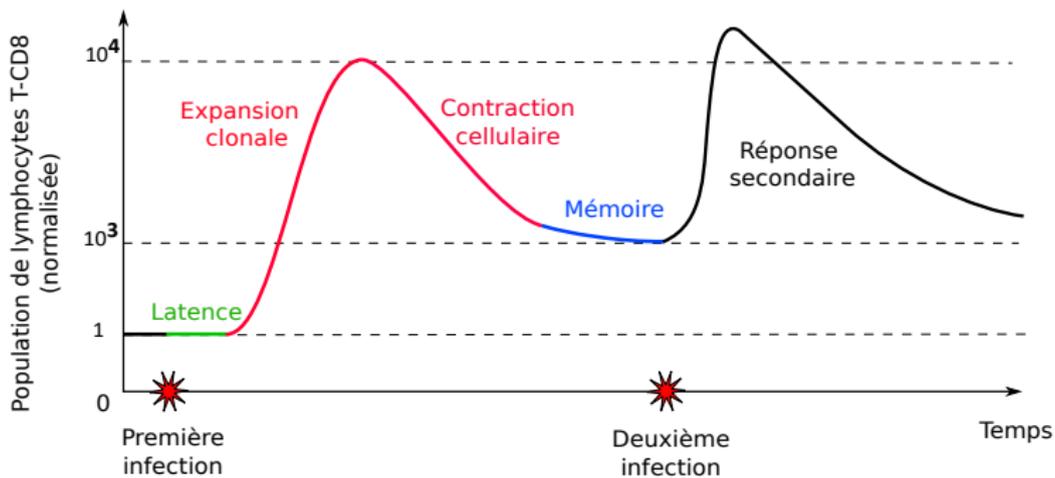
Christophe Arpin



Shaoying Wang

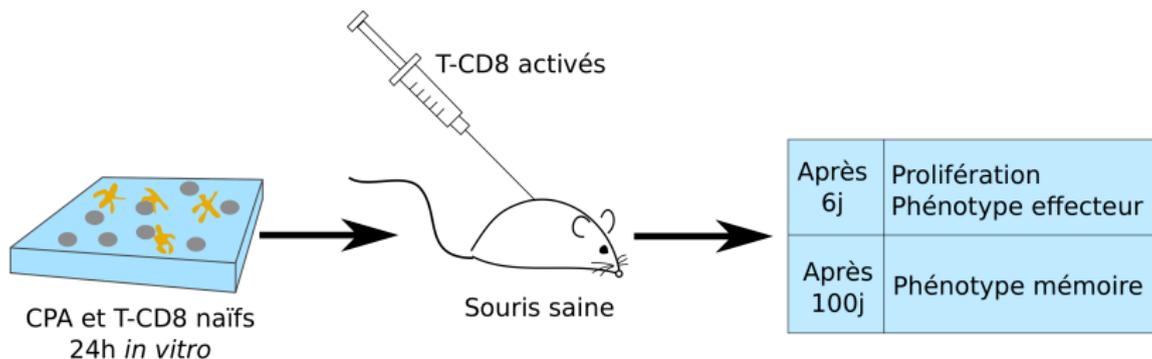


## Cinétique d'une réponse T-CD8



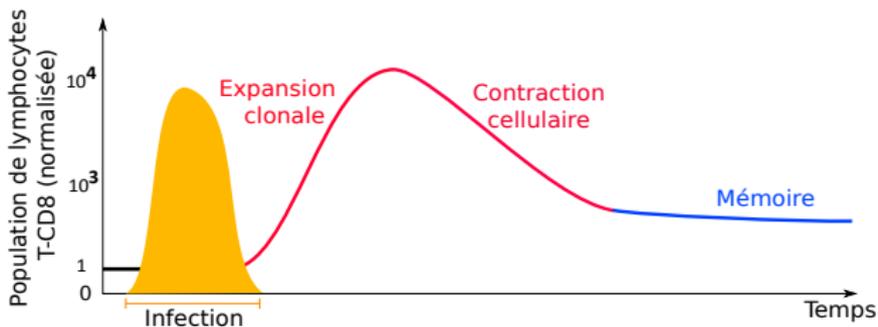
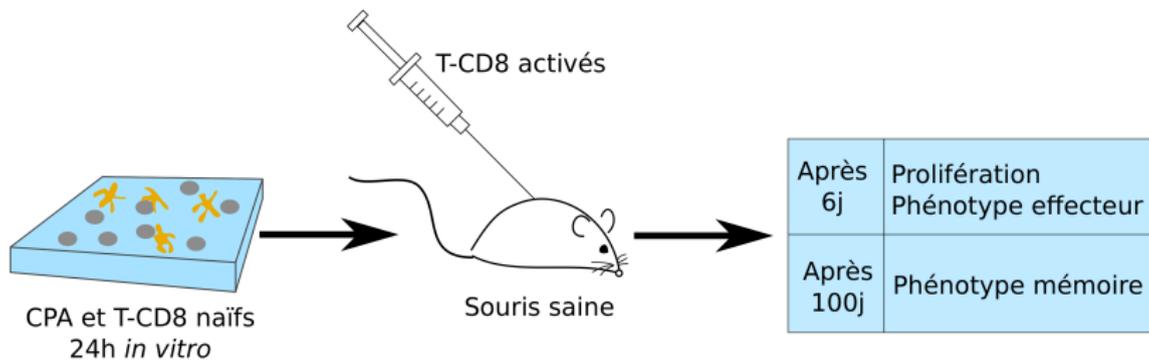
CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

## La réponse est (partiellement) indépendante de l'antigène

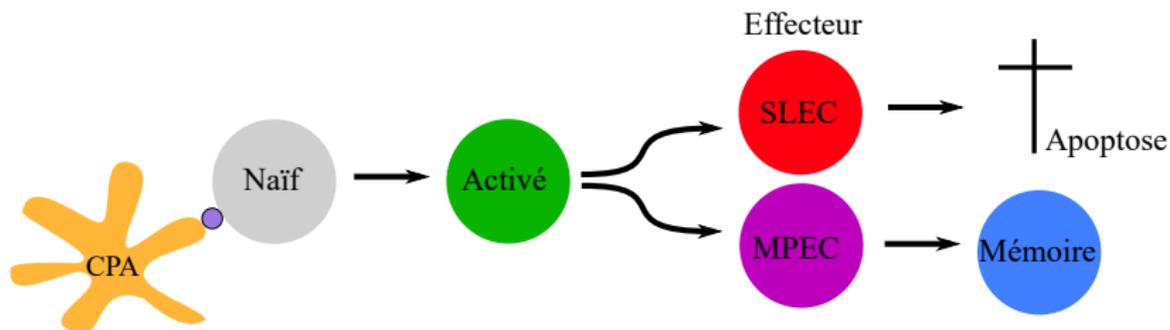


Kaech et Ahmed, 2001.

## La réponse est (partiellement) indépendante de l'antigène

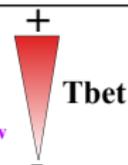


## Une population effectrice hétérogène : rôle de la protéine Tbet



**SLEC** : *Short Lived Effector Cell* ( $CD127^{low}KLRG1^{high}$ ) : **Tbet<sup>high</sup>**

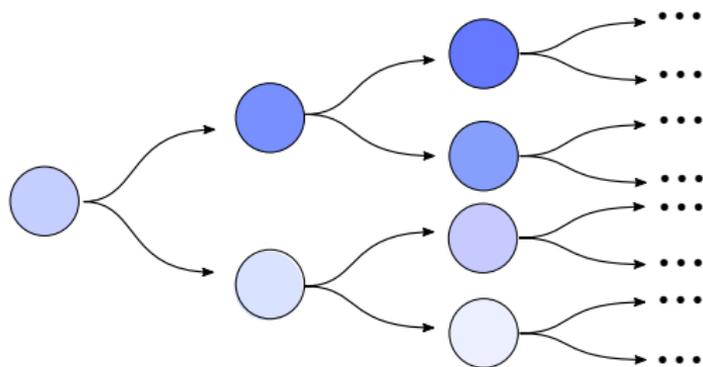
**MPEC** : *Memory Precursor Effector Cell* ( $CD127^{hi}KLRG1^{low}$ ) : **Tbet<sup>low</sup>**



Joshi *et al.*, 2007.

## Partage inégal du contenu moléculaire et hétérogénéité

- Un partage stochastique, inégal, du patrimoine moléculaire (dont Tbet) à chaque division.
  - Quelles conséquences sur l'hétérogénéité moléculaire ?
  - Sur la régulation des processus de différenciation des lymphocytes T-CD8 ?



- I) Étude d'une équation différentielle à impulsions –  
Partage moléculaire inégal et différenciation cellulaire
  - 1 Écriture du problème
  - 2 Grandes lignes de l'étude
  - 3 Interprétation des résultats
- II) Modélisation multiéchelle de la réponse T-CD8 –  
Hétérogénéité moléculaire lors de la réponse autopilote
  - 1 Description du modèle
  - 2 Résultats
- III) Discussion

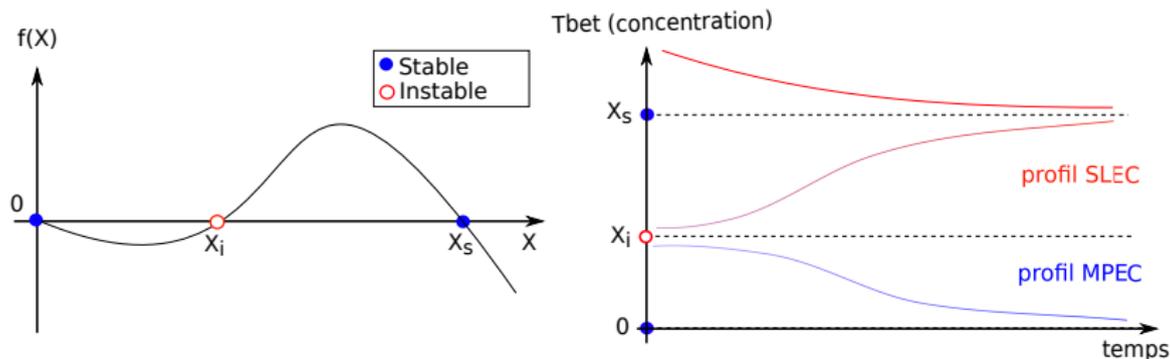
# Étude d'une équation différentielle à impulsions

S. Girel et F. Crauste. Existence and stability of periodic solutions of an impulsive differential equation and application to CD8 T-cell differentiation. *Journal of Mathematical Biology* 76 (2018) 1765-1795.

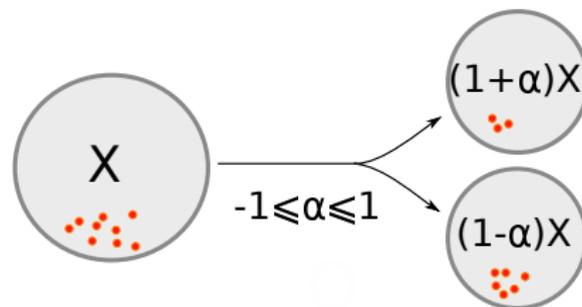
## Concentration de Tbet en l'absence de division

Concentration de Tbet dans un lymphocyte T-CD8 :

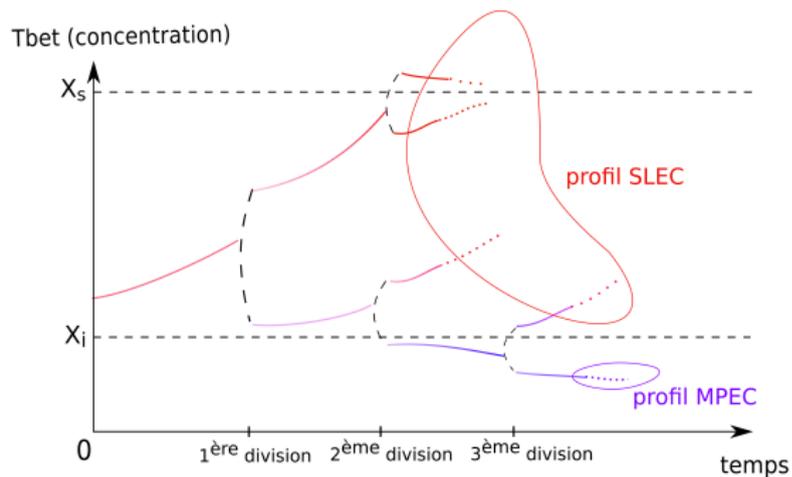
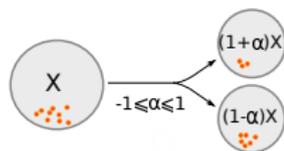
$$\begin{cases} \frac{dX}{dt} = f(X) = \eta \frac{X^n}{\theta^n + X^n} - \delta X, \\ X(0) = X_0, \end{cases}$$

avec  $n \geq 2$  et  $\eta(n-1) \frac{n-1}{n} > m\eta\delta$  (bistabilité)

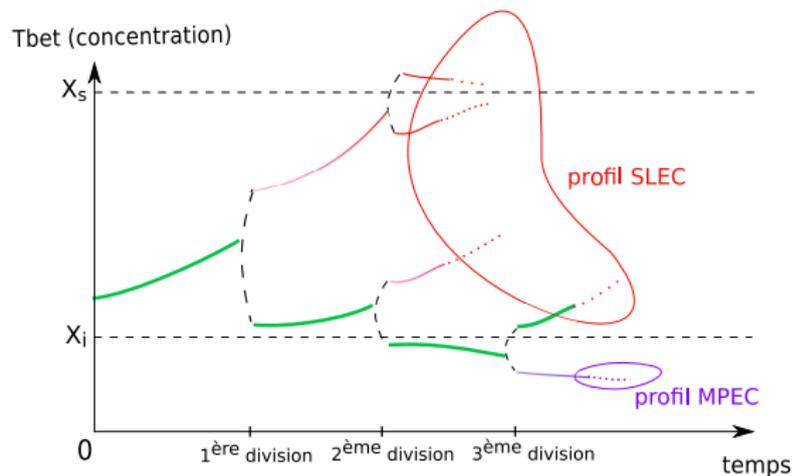
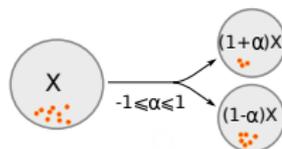
## Prise en compte de la division cellulaire



## Prise en compte de la division cellulaire



## Prise en compte de la division cellulaire



## Concentration de Tbet en tenant compte de la division

Concentration de Tbet dans une cellule dont le **cycle cellulaire est de durée**  $\omega > 0$  :

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dX}{dt} = \eta \frac{X^n}{\theta^n + X^n} - \delta X, \quad t \in \mathbb{R}^+ \setminus \{k\omega, k \in \mathbb{N}^*\} \\ X(k\omega) = (1 + \alpha_k)X(k\omega^-), \quad \alpha_k \in [-\alpha_{max}, \alpha_{max}], k \in \mathbb{N}^* \\ X(0) = X_0 \in \mathbb{R}^+, \end{array} \right.$$

avec  $0 \leq \alpha_{max} < 1$ , fixé.

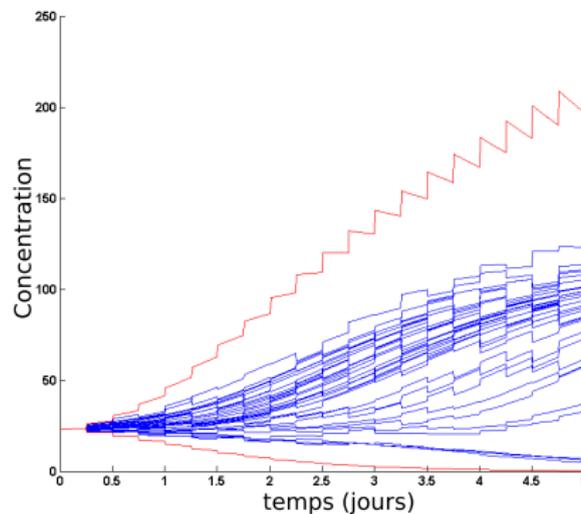
On note la solution (unique, globale, positive) :  $X(t; X_0, (\alpha_k)_{k \geq 1})$ .

## 1) Encadrement des solutions

## Proposition

Si  $\alpha_k \in [-\alpha_{max}, \alpha_{max}]$  pour tout  $k \in \mathbb{N}^*$ , alors pour tout  $X_0 \geq 0$ ,  
pour tout  $t \geq 0$ ,

$$X(t; X_0, -\alpha_{max}) \leq X(t; X_0, (\alpha_k)_{k \geq 1}) \leq X(t; X_0, \alpha_{max})$$



## 2) Convergence vers une solution périodique ou divergence vers l'infini

On s'intéresse aux solutions  $X(t; X_0, (\alpha_k)_{k \geq 1})$ , où  $\alpha_k = \alpha$  pour tout  $k \geq 1$ .

### Proposition

*Toute solution de la forme  $X(t; X_0, \alpha)$  diverge vers  $+\infty$  ou converge vers une solution périodique.*

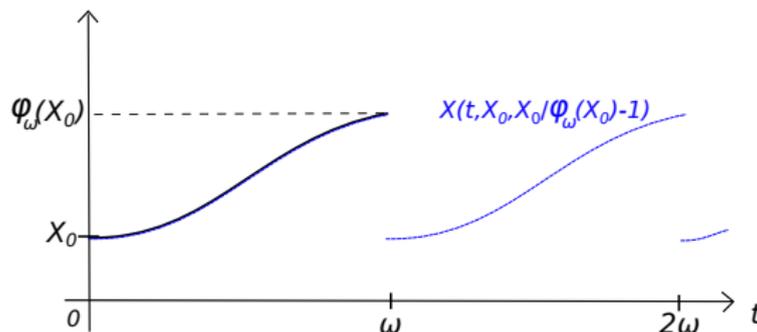
### Proposition

*Les solutions périodiques (non nulles) de la forme  $X(t; X_0, \alpha)$  sont  $\omega$ -périodiques.*

## 3) Recherche de solutions périodiques

## Proposition

Soit  $X_0, \alpha \geq 0$ .  $X(\cdot; X_0, \alpha)$  est périodique si et seulement si  $(1 + \alpha)\varphi_\omega(X_0) = X_0$  où  $\varphi_\omega : X_0 \mapsto X(\omega^-; X_0, \alpha)$ .



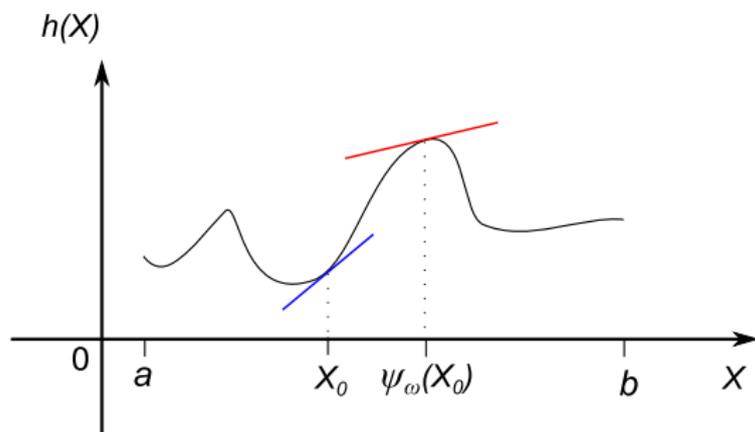
→ Pour  $\alpha$  fixé, on recherche les intersections entre le graphe de  $\varphi_\omega$  et la droite vectorielle  $X_0 \mapsto X_0/(1 + \alpha)$ .

## 4) Un résultat de convexité

## Proposition

Soit  $h \in C^1([a, b])$  positive et  $\psi_\omega : X_0 \mapsto X(\omega; X_0)$  le flot associé à l'équation  $X' = h(X)$ ,  $X(0) = X_0$ .

Alors  $\psi_\omega$  est strictement concave (resp. convexe) au voisinage de  $X_0$  si et seulement si  $h'(\psi_\omega(X_0)) < h'(X_0)$  (resp.  $> h'(X_0)$ ).

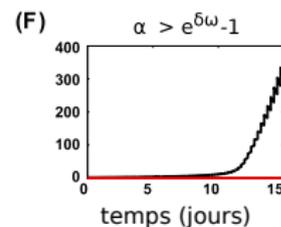
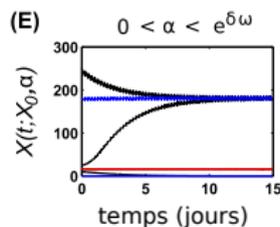
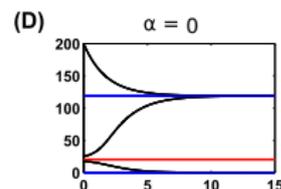
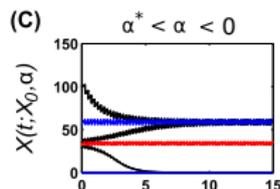
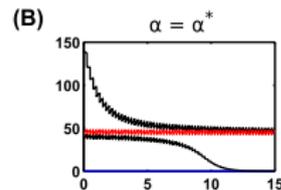
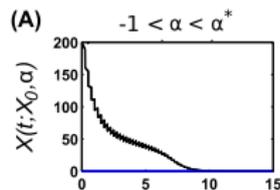
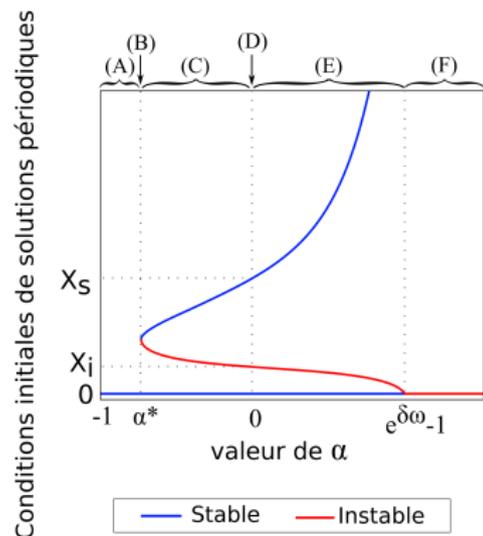


## 5) Solutions périodiques de la forme $X(t; X_0, \alpha)$

Rappel :

$$X' = f(X)$$

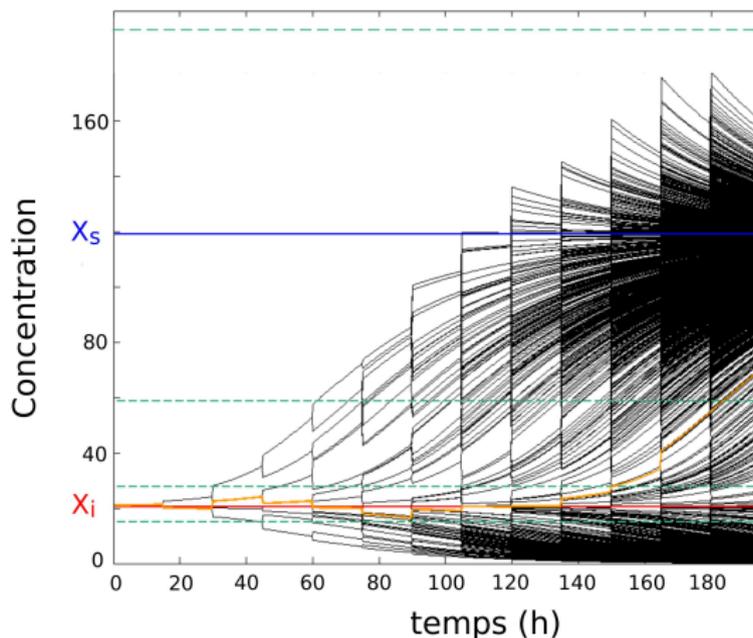
$$X(k\omega) = (1 + \alpha)X(k\omega^-)$$





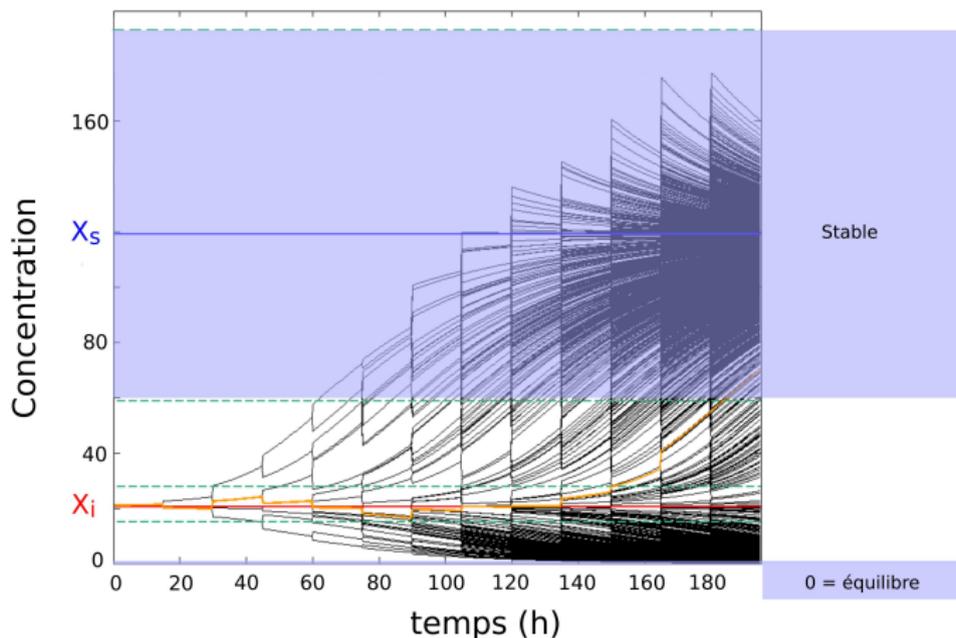
## 7) Partage modéré des protéines : existence de *destins* cellulaires

Lorsque  $\alpha_k \in [-\alpha_{max}, \alpha_{max}] \subset ]\alpha^*, e^{\delta\omega} - 1[$  pour tout  $k \geq 1$  :



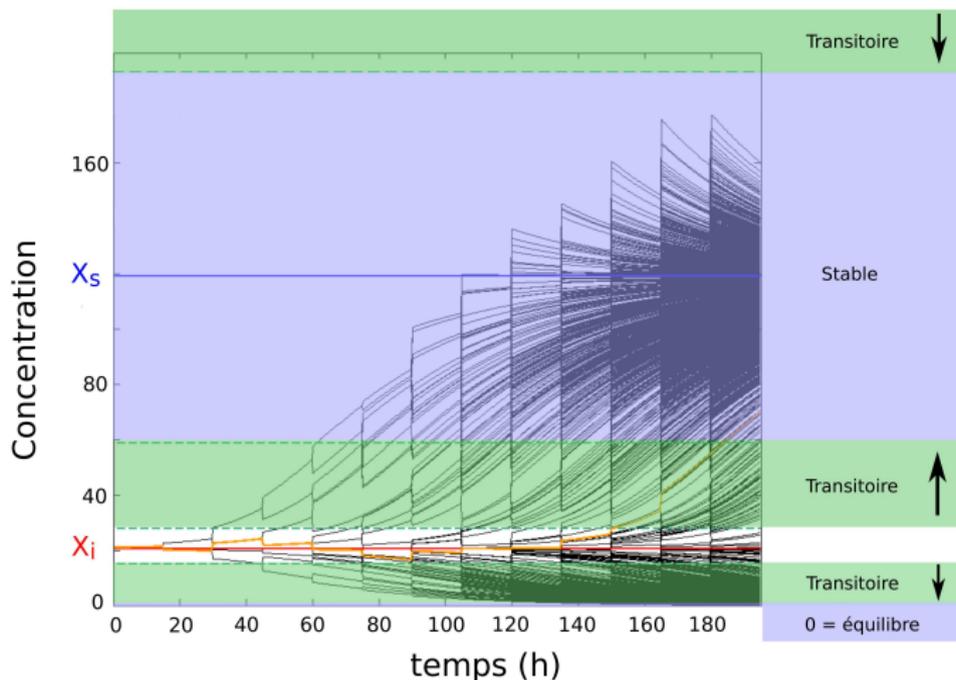
## 7) Partage modéré des protéines : existence de *destins* cellulaires

Lorsque  $\alpha_k \in [-\alpha_{max}, \alpha_{max}] \subset ]\alpha^*, e^{\delta\omega} - 1[$  pour tout  $k \geq 1$  :



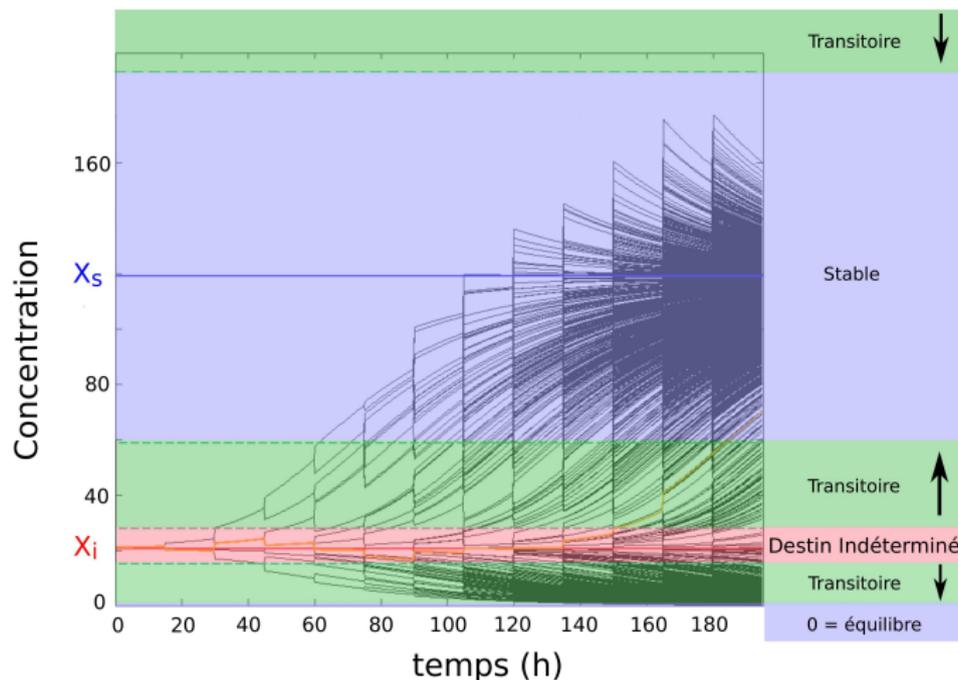
## 7) Partage modéré des protéines : existence de *destins* cellulaires

Lorsque  $\alpha_k \in [-\alpha_{max}, \alpha_{max}] \subset ]\alpha^*, e^{\delta\omega} - 1[$  pour tout  $k \geq 1$  :



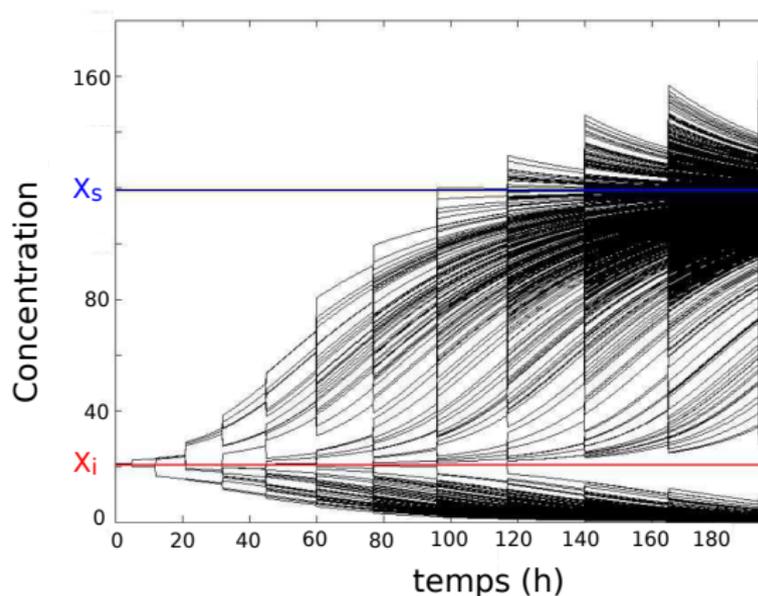
## 7) Partage modéré des protéines : existence de *destins* cellulaires

Lorsque  $\alpha_k \in [-\alpha_{max}, \alpha_{max}] \subset ]\alpha^*, e^{\delta\omega} - 1[$  pour tout  $k \geq 1$  :



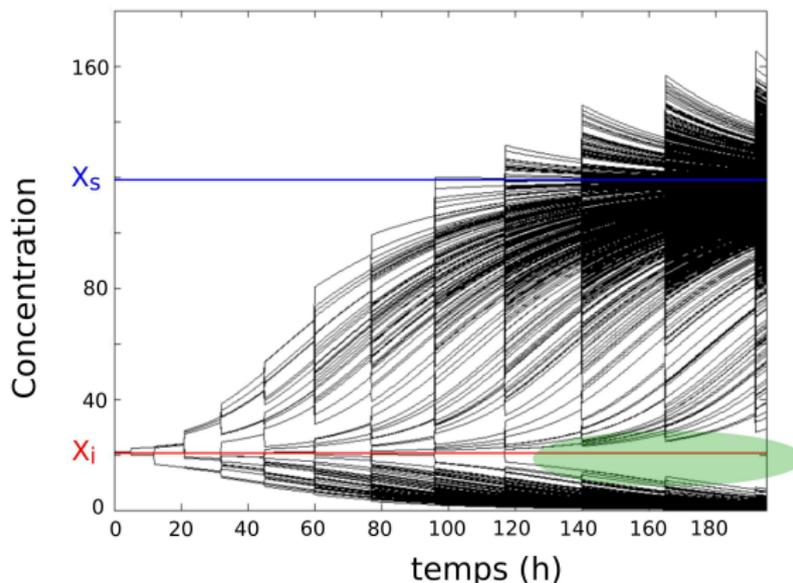
## 7.bis) Corollaire, l'allongement du cycle cellulaire force la différenciation

Si la durée du cycle cellulaire s'allonge ( $(\omega_k)_{k \geq 1}$  suite croissante) :



## 7.bis) Corollaire, l'allongement du cycle cellulaire force la différenciation

Si la durée du cycle cellulaire s'allonge ( $(\omega_k)_{k \geq 1}$  suite croissante) :



# Modélisation multiéchelle de la réponse immunitaire T-CD8.

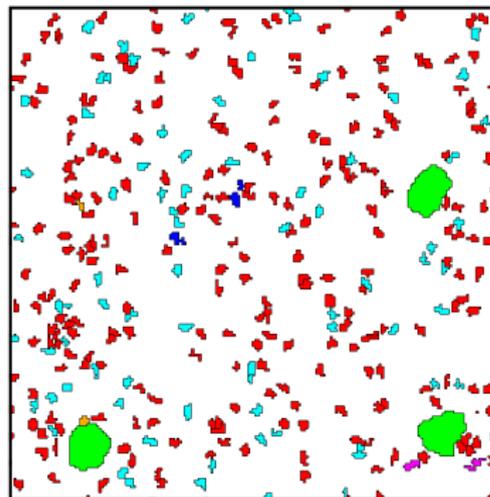
S. Girel, C. Arpin, J. Marvel, O. Gandrillon et F. Crauste ; Model-based assessment of the role of uneven partitioning of molecular content on heterogeneity and regulation of differentiation in CD8 T-cell immune responses ; soumis à *Frontiers in Immunology*.

## Echelle de la population cellulaire

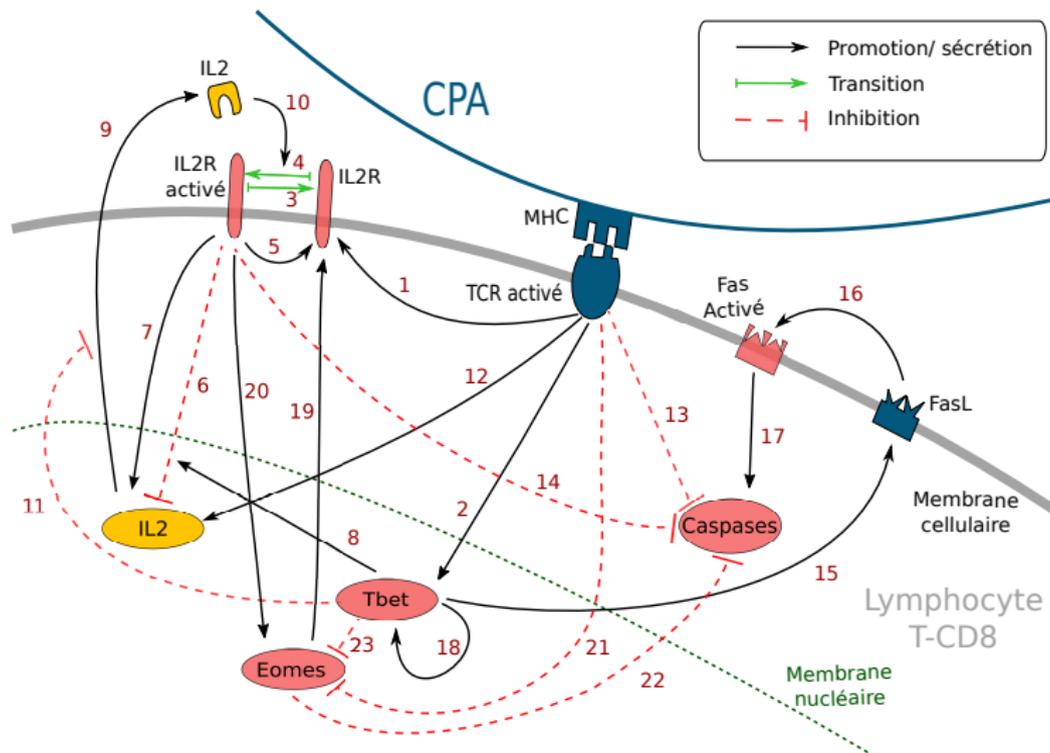
### Modèle à base d'agents (CompuCell3D)

- Une cellule (T-CD8, CPA) = un ensemble de pixels
- Interactions cellulaires
- Partage inégal du contenu moléculaire
- CPA retirées après 2 jours
- Différenciation et mort selon l'état du réseau intra-cellulaire.

Prokopiou *et al.* (2014) et Gao *et al.* (2016).



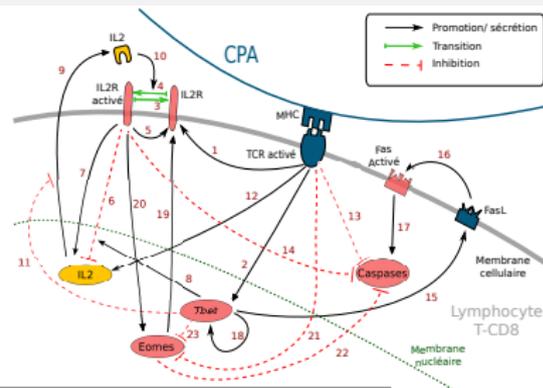
Echelle moléculaire (intra-cellulaire)



## Echelle moléculaire (intra-cellulaire)

## 6 équations différentielles ordinaires

- Définissent un profil moléculaire
- Affectées par l'environnement de la cellule

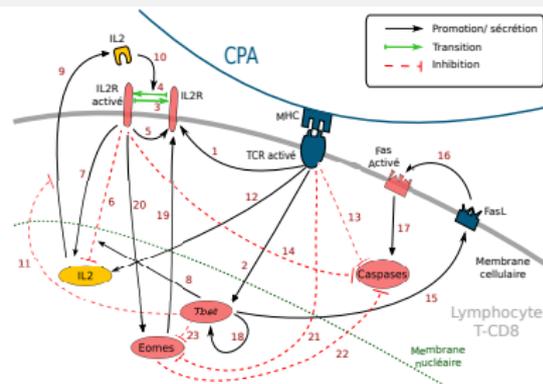


$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}[R] &= \lambda_{R1}f_{CPA} + (\mu_{IL2}^- + \lambda_{R2})[LR] + \lambda_{E1}[E] - (\mu_{IL2}^+[IL2^{cm}] + k_R)[R], \\
 \frac{d}{dt}[LR] &= \mu_{IL2}^+[IL2^{cm}][R] - \mu_{IL2}^-[LR] - k_c[LR], \\
 \frac{d}{dt}[Tb] &= \lambda_{T1}f_{CPA} + \lambda_{T2} \frac{[Tb]^n}{\lambda_{T3}^n + [Tb]^n} - k_T[Tb], \\
 \frac{d}{dt}[Fs^*] &= H\mu_F^+[Tb^{cm}] \left( \frac{\lambda_F}{k_F} - [Fs^*] \right) - \mu_F^-[Fs^*] - k_F[Fs^*], \\
 \frac{d}{dt}[Cas] &= G\lambda_{c1} \frac{1}{1 + \lambda_{c2}[LR]} \cdot \frac{1}{1 + \lambda_{c3}f_{CPA}} \cdot \frac{1}{1 + \lambda_{E2}[E]} + \lambda_{c4}[Fs^*] - k_c[Cas], \\
 \frac{d}{dt}[E] &= \frac{1}{1 + \lambda_{E5}f_{CPA}} \cdot \left( \frac{\lambda_{E3}[LR]}{\lambda_{E6} + [LR]} + \frac{G\lambda_{E4}}{1 + \lambda_{E7}[Tb]} \right) - k_E[E].
 \end{aligned}$$

## Echelle moléculaire (intra-cellulaire)

## 6 équations différentielles ordinaires

- Définissent un profil moléculaire
- Affectées par l'environnement de la cellule

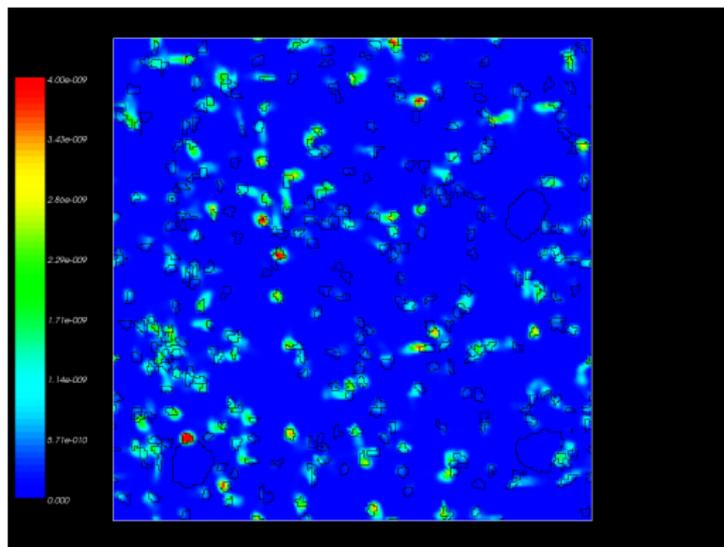


$$\begin{aligned}
 \frac{d}{dt}[R] &= \lambda_{R1}f_{CPA} + (\mu_{IL2}^- + \lambda_{R2})[LR] + \lambda_{E1}[E] - (\mu_{IL2}^+[IL2^{cm}] + k_R)[R], \\
 \frac{d}{dt}[LR] &= \mu_{IL2}^+[IL2^{cm}][R] - \mu_{IL2}^-[LR] - k_c[LR], \\
 \frac{d}{dt}[Tb] &= \lambda_{T1}f_{CPA} + \lambda_{T2} \frac{[Tb]^n}{\lambda_{T3}^n + [Tb]^n} - k_T[Tb], \\
 \frac{d}{dt}[Fs^*] &= H\mu_F^+[Tb^{cm}] \left( \frac{\lambda_F}{k_F} - [Fs^*] \right) - \mu_F^-[Fs^*] - k_F[Fs^*], \\
 \frac{d}{dt}[Cas] &= G\lambda_{c1} \frac{1}{1 + \lambda_{c2}[LR]} \cdot \frac{1}{1 + \lambda_{c3}f_{CPA}} \cdot \frac{1}{1 + \lambda_{E2}[E]} + \lambda_{c4}[Fs^*] - k_c[Cas], \\
 \frac{d}{dt}[E] &= \frac{1}{1 + \lambda_{E5}f_{CPA}} \cdot \left( \frac{\lambda_{E3}[LR]}{\lambda_{E6} + [LR]} + \frac{G\lambda_{E4}}{1 + \lambda_{E7}[Tb]} \right) - k_E[E].
 \end{aligned}$$

## Echelle moléculaire (extra-cellulaire)

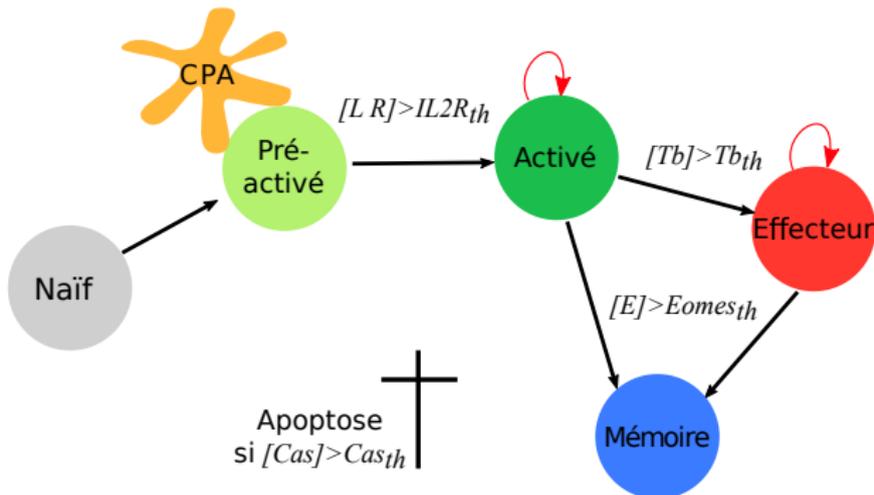
Une équation aux dérivées partielles

- Sécrétion et diffusion d'IL2

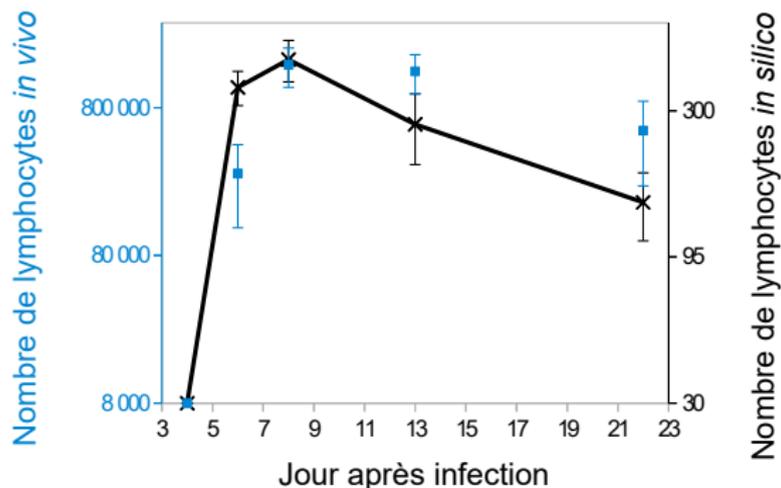


$$\frac{\partial[IL2]}{\partial t} = D\nabla^2[IL2] + \left( \lambda_{R3} \frac{[LR]}{\lambda_{R4} + [LR]} + \lambda_1 f_{APC} \right) \frac{1}{1 + \lambda_{T4}[Tb]} - \delta[IL2].$$

## Schéma de différenciation cellulaire

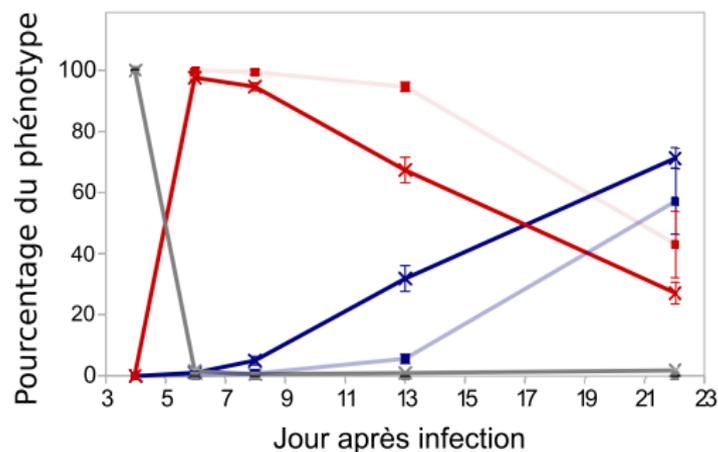


## Dynamique cellulaire : population totale



In silico (croix noires, axe de droite, sur 10 simulations),  
 in vivo (carrés bleus, axe de gauche, 5 souris).

## Dynamique cellulaire : phénotypes



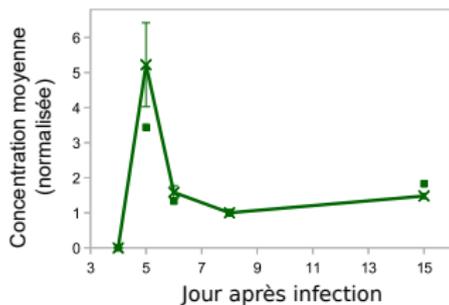
Gris : naive+préactivé ; rouge: activé+effecteur ; bleu : mémoire.

Croix et lignes pleines : *in silico* (10 simulation);

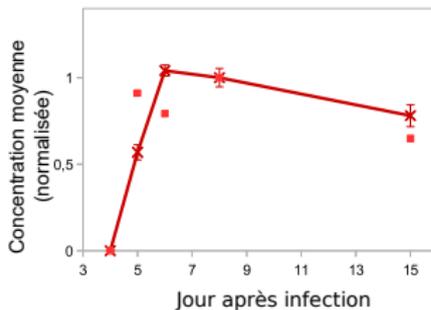
Carrés et lignes transparentes : *in vivo* (5 souris).

## Dynamique moléculaire

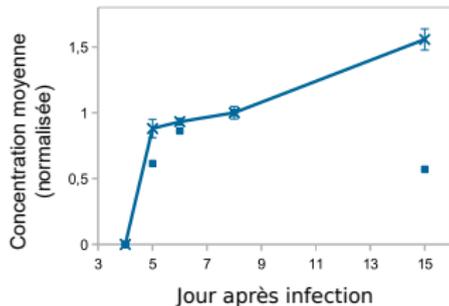
Récepteurs à IL2



Tbet

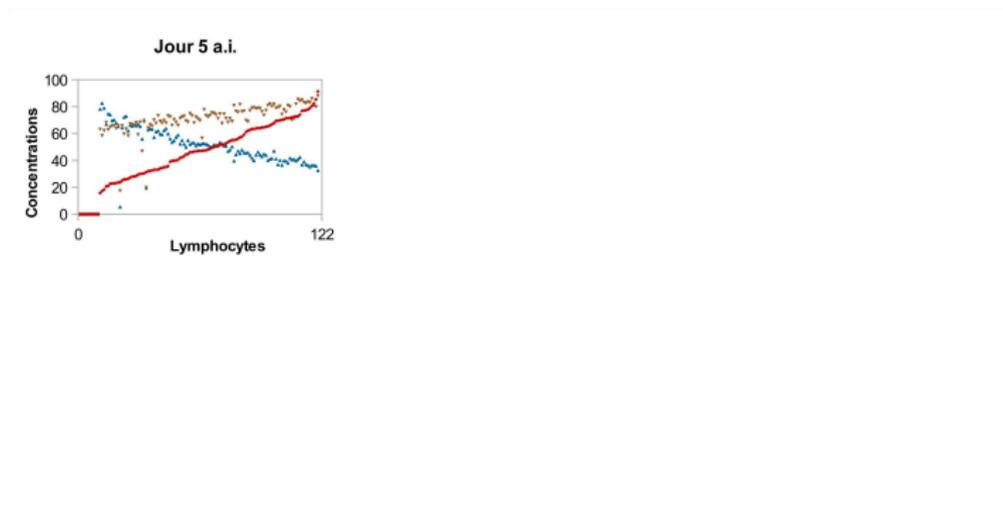


Eomes



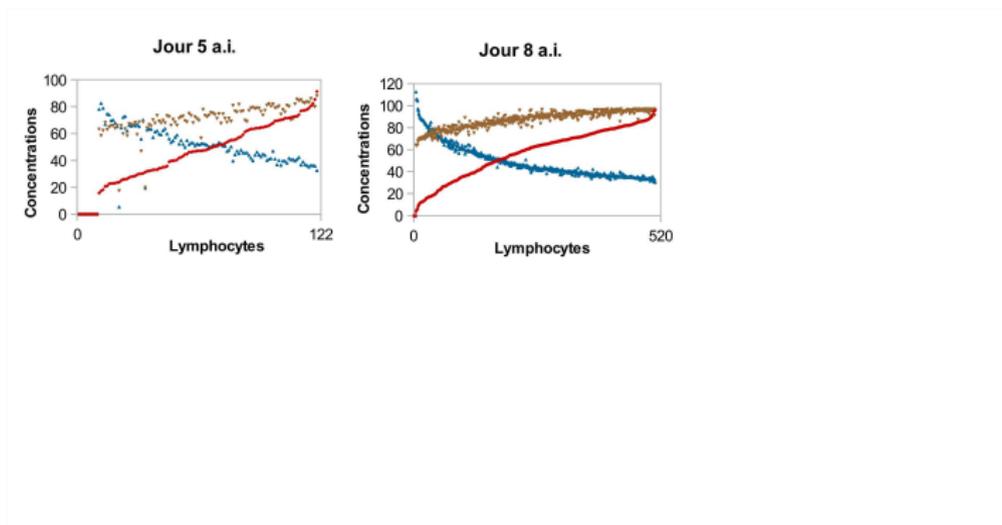
Traits pleins : *in silico*  
Carrés : données *in vivo*.

## L'hétérogénéité moléculaire gouverne la dynamique cellulaire



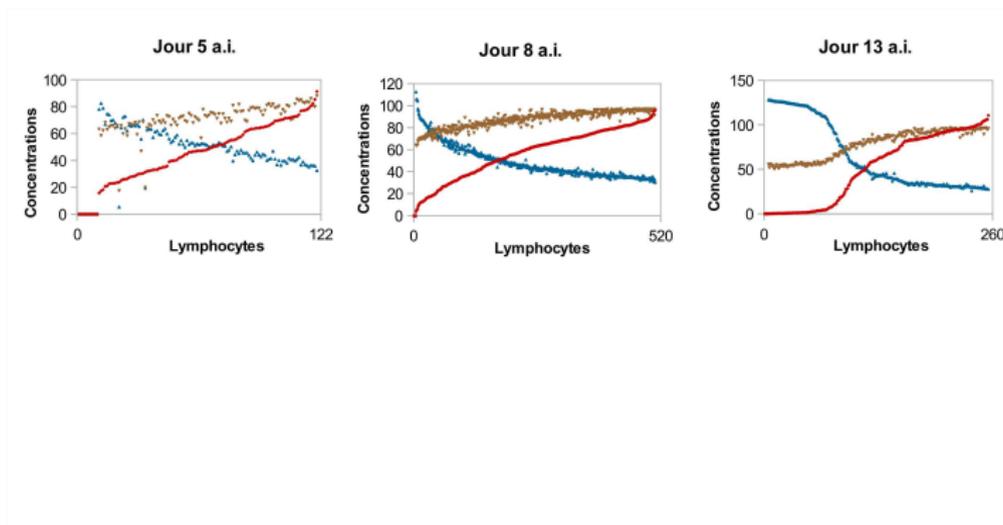
Concentrations de **Tbet (rouge)**, **Eomes (bleu)** et **Caspases (marron)** dans toutes les cellules d'une population *in silico* de cellules T-CD8, triées par concentration croissante de Tbet

## L'hétérogénéité moléculaire gouverne la dynamique cellulaire



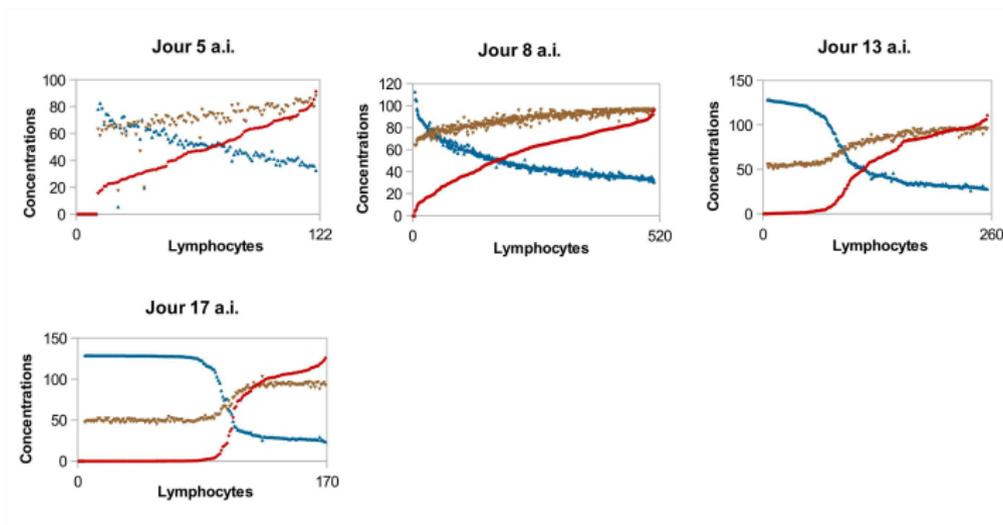
Concentrations de **Tbet (rouge)**, **Eomes (bleu)** et **Caspases (marron)** dans toutes les cellules d'une population *in silico* de cellules T-CD8, triées par concentration croissante de Tbet

## L'hétérogénéité moléculaire gouverne la dynamique cellulaire



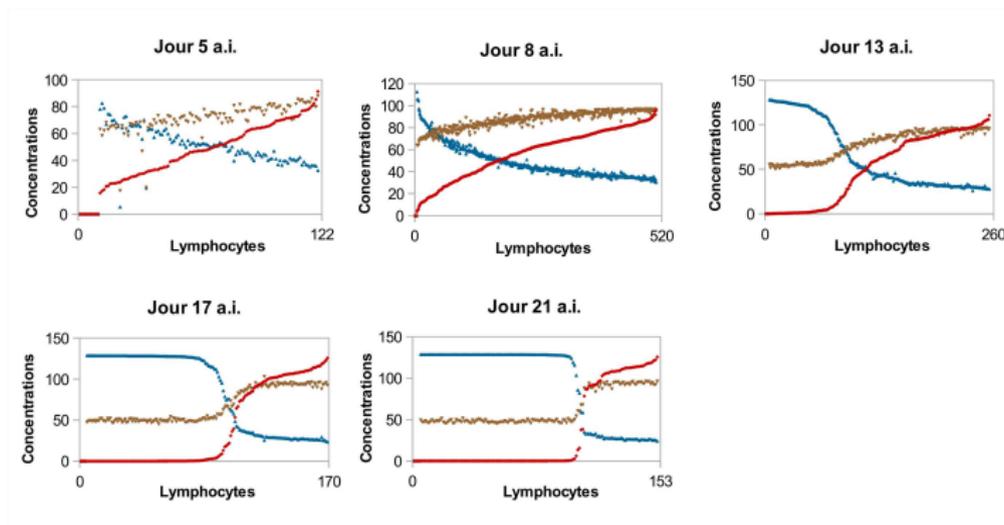
Concentrations de **Tbet (rouge)**, **Eomes (bleu)** et **Caspases (marron)** dans toutes les cellules d'une population *in silico* de cellules T-CD8, triées par concentration croissante de Tbet

## L'hétérogénéité moléculaire gouverne la dynamique cellulaire



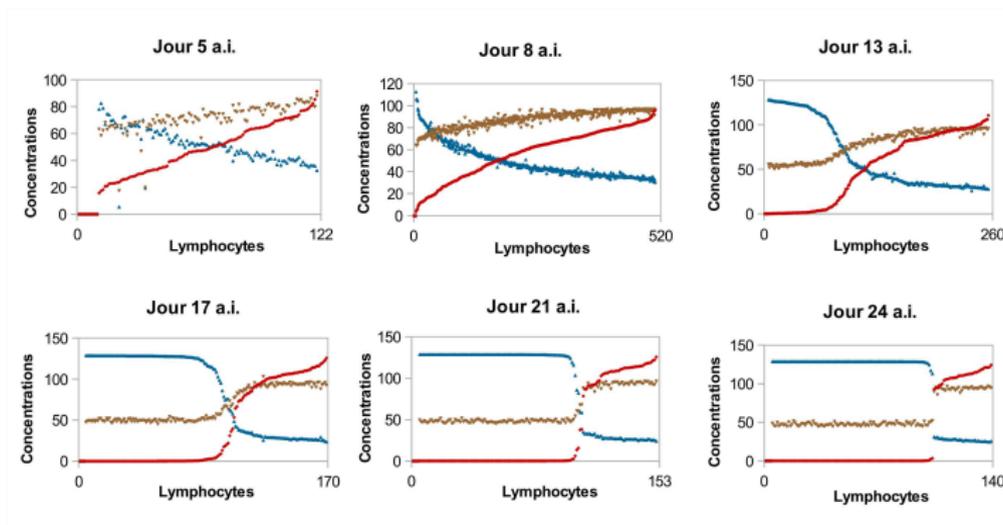
Concentrations de **Tbet (rouge)**, **Eomes (bleu)** et **Caspases (marron)** dans toutes les cellules d'une population *in silico* de cellules T-CD8, triées par concentration croissante de Tbet

## L'hétérogénéité moléculaire gouverne la dynamique cellulaire



Concentrations de **Tbet (rouge)**, **Eomes (bleu)** et **Caspases (marron)** dans toutes les cellules d'une population *in silico* de cellules T-CD8, triées par concentration croissante de Tbet

## L'hétérogénéité moléculaire gouverne la dynamique cellulaire

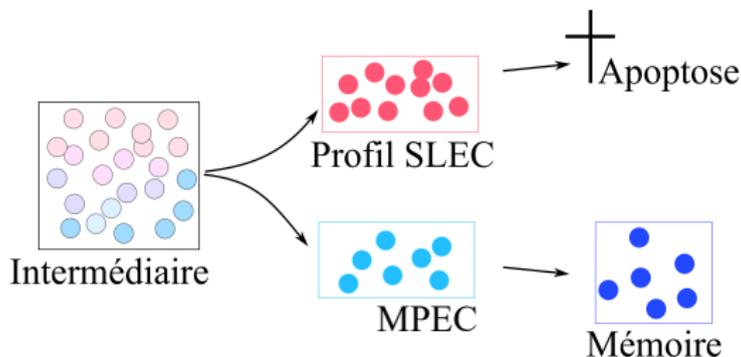


Concentrations de **Tbet (rouge)**, **Eomes (bleu)** et **Caspases (marron)** dans toutes les cellules d'une population *in silico* de cellules T-CD8, triées par concentration croissante de Tbet

# Discussion

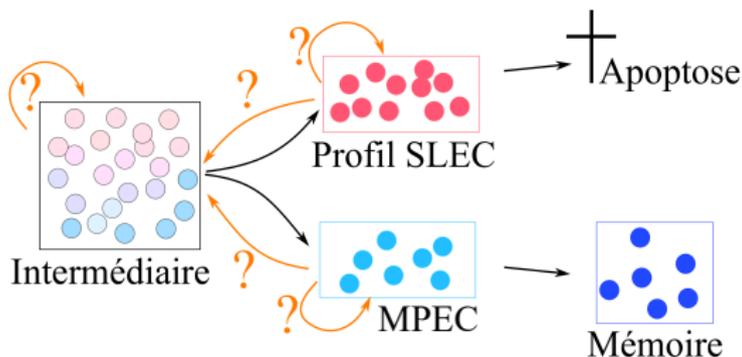
## Principales conclusions sur la question biologique

- Modélisation multiéchelle d'une réponse T-CD8 autopilote.
  - Deux sous populations aux propriétés opposées.
  - Initialisation de la contraction : raréfaction des lymphocytes faiblement différenciés.



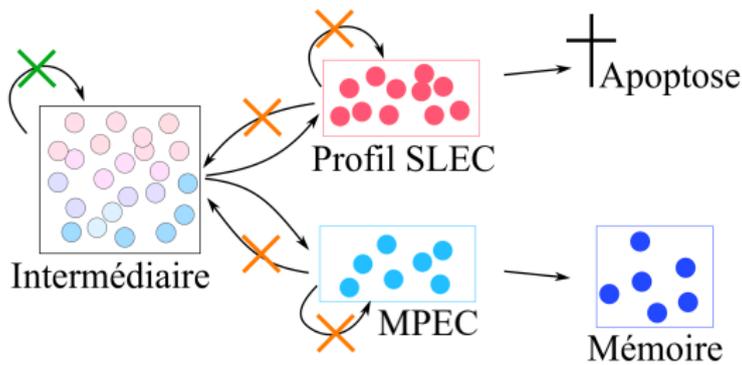
## Principales conclusions sur la question biologique

- Modélisation multiéchelle d'une réponse T-CD8 autopilote.
  - Deux sous populations aux propriétés opposées.
  - Initialisation de la contraction : raréfaction des lymphocytes faiblement différenciés.



## Principales conclusions sur la question biologique

- Modélisation multiéchelle d'une réponse T-CD8 autopilote.
  - Deux sous populations aux propriétés opposées.
  - Initialisation de la contraction : raréfaction des lymphocytes faiblement différenciés.
- Analyse d'une équation à impulsion.
  - Existence de stades de différenciation irréversibles.
  - L'allongement du cycle cellulaire force la différenciation.



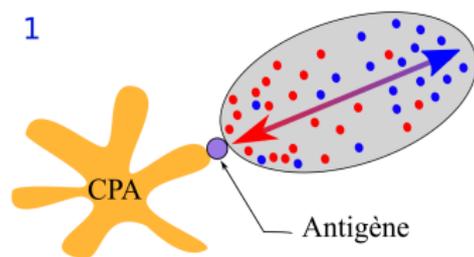
## Quelques limites et perspectives choisies

- Multiples sources d'hétérogénéité.
- Remise en cause de certains aspects moléculaires (expression d'Eomes en phase mémoire).
- Complexité du modèle
  - choix du formalisme,
  - aspect spatial,
  - estimation des paramètres.

*Merci pour votre attention*

## Sur l'origine du choix SLEC/MPEC : une première division asymétrique

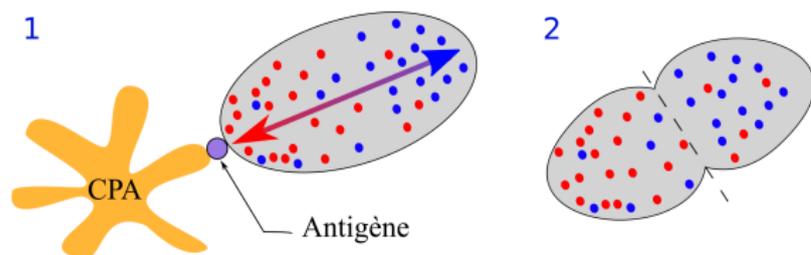
1 Activation du lymphocyte → **polarisation** de la cellule.



Chang *et al.*, 2007-2015.

## Sur l'origine du choix SLEC/MPEC : une première division asymétrique

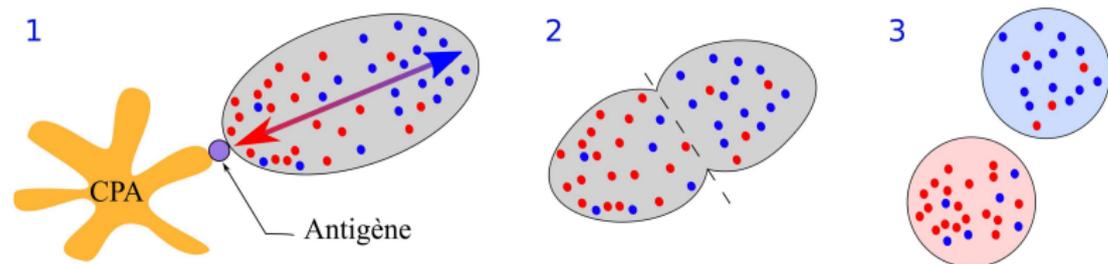
- 1 Activation du lymphocyte → **polarisation** de la cellule.
- 2 Première division **asymétrique**.



Chang *et al.*, 2007-2015.

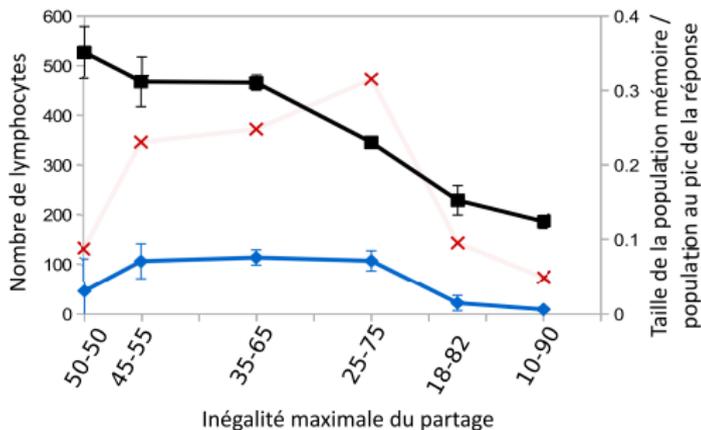
## Sur l'origine du choix SLEC/MPEC : une première division asymétrique

- 1 Activation du lymphocyte → **polarisation** de la cellule.
- 2 Première division **asymétrique**.
- 3 Cellule proximale : Tbet<sup>high</sup> (SLEC),  
Cellule distale : Tbet<sup>low</sup> (MPEC).



Chang *et al.*, 2007-2015.

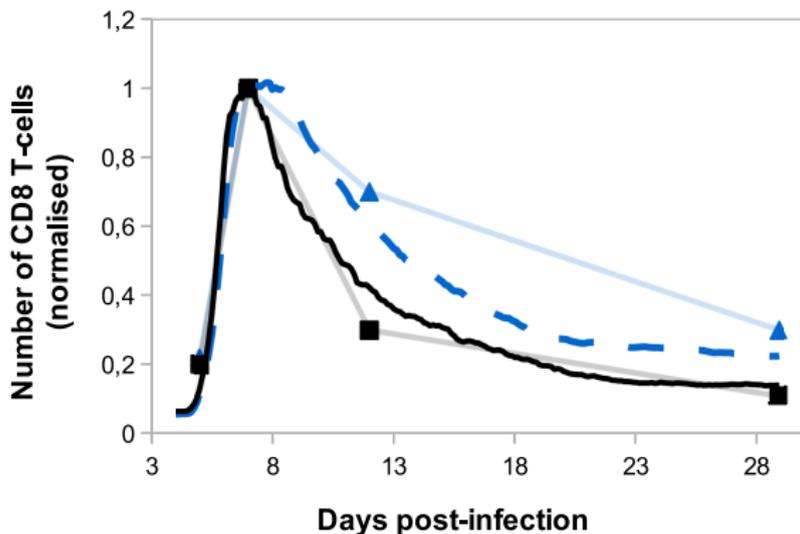
## Effet du degré d'inégalité de la distribution des protéines à la division sur la réponse T-CD8



### Taille de la population au pic de la réponse.

Taille de la population mémoire jour 22 post-infection.

Efficacité de la génération de mémoire immunitaire : population mémoire jour 22 / population totale au pic (moyennes sur 5 simulations).



Nombre de lymphocytes T-CD8 (normalisé jour 7) au cours des réponses *in silico* primaire (courbe noire) et secondaire *in vivo* (courbe bleue), comparés aux réponses *in vivo* primaire (carrés noirs) et secondaires (triangles bleus) contre *Listeria Monocytogenes*.