

Analyse mathématique et contrôle d'un modèle de sélection mutation et division pour la modélisation de la leucémie chronique du ganglion

Vuk Milisic ^{*1} and Gabriella Marinoschi ^{†2}

¹Laboratoire Analyse, Géométrie et Applications (LAGA), Institut Galilée,
Université Paris 13

²Gheorghe Mihoc-Caius Iacob, Institute of Statistical Mathematics and Applied
Mathematics, Bucarest

1^{er} septembre 2014

1 Contexte

La leucémie chronique du ganglion est une pathologie du système immunitaire adaptatif, qui se manifeste par l'invasion et la destructuration de l'organisation spatiale du ganglion par des cellules B clonales. Le patient atteint de cette maladie est alors immuno-déficient et pour l'instant aucune thérapie n'en guérit définitivement.

Dans le corps, l'agression par un agent extérieur se manifeste souvent par la présence d'antigènes externes que le système immunitaire repère et utilise pour sa défense. Les centres germinatifs sont des structures temporaires qui permettent la division, la mutation et la sélection des lymphocytes B dits naïfs dont l'affinité à la fin du processus est beaucoup plus importante par rapport à l'antigène que l'on vise.

Le laboratoire LAGA est un partenaire du Labex "Inflamed" qui regroupe dix laboratoires de biologie et de médecine de la région Ile de France, spécialisés dans les mécanismes inflammatoires. Dans ce contexte, on s'intéresse à la modélisation de cette pathologie. Dans un premier temps [16], on a proposé un modèle qualitatif pour essayer de comprendre à la fois les mécanismes généraux en présence : la division, la mutation et la sélection, étant donné que peu de mesures *in situ* sont disponibles. De plus, dans ce système, de multiples

*milisic@math.univ-paris13.fr

†gabimarinocchi@yahoo.com

mécanismes de feed-back et d'auto-contrôle sont présents mais mal connus et permettent de réguler la prolifération de la population de cellules naïves. Si on définit $n(t, x)$ la taille de la population de cellules B, présentant le trait $x \in \Omega$, à l'instant $t \in (0, T)$ et en supposant que l'on veule sélectionner les cellules n dont le trait est dans un petit voisinage du trait cible de l'antigène x_0 , on résout :

$$\begin{cases} \partial_t n(t, x) = (Q(\varrho(t)) - d - s(x))n(t, x) + \operatorname{div}(\mu \nabla n(t, x)), & (t, x) \in \mathcal{O}_T := \mathbb{R}_+ \times \Omega \\ \mu \partial_n n(t, \cdot) = 0, & (t, x) \in \Sigma_T := \mathbb{R}_+ \times \partial\Omega \\ n(0, x) = n_0(x), & \{0\} \times \Omega \end{cases} \quad (1)$$

La sélection s'effectue au travers du terme $s(x)n(t, x)$ qui représente la quantité de lymphocytes d'affinité plus élevée : on suppose que s est une fonction positive et à support compact centrée autour du trait cible x_0 . Le taux de mutation est une fonction bornée qui peut-être soit constante soit variable suivant la complexité du modèle que l'on considère. Le taux de reproduction Q est une fonction continue par morceaux qui dépend de la population totale sélectionnée :

$$\varrho(t) := \int_0^t \int_{\Omega} s(x)n(\tilde{t}, x) dx d\tilde{t}.$$

On donne dans [16] plusieurs résultats théoriques et qualitatifs concernant $n(t, x)$ et $\varrho(t)$:

- i) Sous les hypothèses sur Q on a montré existence et unicité des solutions faibles dans le sens classique [10] pour ce type d'équation parabolique.
- ii) On a démontré que $\varrho(t \rightarrow \infty) < \infty$ sous des hypothèses réalistes entre Q et le taux de mort d
- iii) On a estimé les temps d'atteinte de la valeur seuil ϱ_0 à partir de laquelle Q diminue en fonction du taux de mutation μ que l'on a considéré constant en temps et en espace et pour une donnée initiale de type mesure de Dirac.

Par ailleurs dans [9, 8, 7] un travail numérique et de modélisation à montré que si le taux de mutation est variable en fonction du temps et constant dans l'espace des traits, la quantité totale de la population sélectionnée était plus importante si μ est périodique.

2 Objectifs du projet

Dans ce projet on vise les objectifs suivant par rapport au contexte présenté ci-dessus :

- i) On veut étendre la théorie établie pour des données régulières qui donne l'existence de solutions faibles (la condition initiale est dans $L^2(\Omega)$ au cas de conditions initiales mesure. La mesure de Dirac est alors un cas particulier de condition initiale.

- ii) Dans ce nouveau cadre on veut exprimer un développement asymptotique lorsque la fonction de sélection est définie comme $s_\varepsilon(x) := s(x/\varepsilon)$ où s est une fonction bornée et à support compact par exemple. On veut quantifier l'erreur de cette approximation asymptotique par rapport à la solution exacte $n_\varepsilon(t, x)$ du problème (1) lorsque le paramètre ε est petit.
- iii) Par ailleurs on veut aussi donner un cadre mathématique adéquat aux résultats expérimentaux et numériques sur le contrôle de certaines fonctionnelles coût par rapport au taux de mutation μ non seulement en temps mais aussi en âge. Des simulations à l'aide de la méthode adjointe ont déjà donné des résultats prometteurs en ce sens.

3 Expertise des deux partenaires du projet

Gabriela Marinoschi est experte dans :

1. les méthodes variationnelles et fonctionnelles pour les EDP non linéaires en :
 - problèmes environnementaux : mouvements des fluides dans les milieu poreux, infiltration, dispersion des polluants [1, 12];
 - dynamique des populations, chemotaxis, applications en biologie en générale [5, 6].
2. Le contrôle optimal et les problèmes inverses pour les modèles EDP non linéaires [11].

La recherche de Vuk Milisic s'articule autour de l'analyse mathématique des modèles utilisés en bio-mathématiques :

- Ecoulements sanguins autour des stents [15, 2, 4, 13, 3]
- Motilité cellulaire [14]
- Inflammation [16]

Références

- [1] M. Beldiman, I. Boacă, and G. Marinoschi. Optimization of a singular flow in a porous medium. *ZAMM Z. Angew. Math. Mech.*, 93(9) :633–647, 2013.
- [2] E. Bonnetier, D. Bresch, and V. Milišić. A priori convergence estimates for a rough Poisson-Dirichlet problem with natural vertical boundary conditions. In *Advances in mathematical fluid mechanics*, pages 105–134. Springer, Berlin, 2010.
- [3] D. Bresch and V. Milišić. Vers des lois de parois multi-échelle implicites. *C. R. Math. Acad. Sci. Paris*, 346(15-16) :833–838, 2008.
- [4] D. Bresch and V. Milišić. High order multi-scale wall-laws, Part I : the periodic case. *Quart. Appl. Math.*, 68(2) :229–253, 2010.
- [5] A. Gandolfi, M. Iannelli, and G. Marinoschi. Time evolution for a model of epidermis growth. *J. Evol. Equ.*, 13(3) :509–533, 2013.

- [6] M. Iannelli and G. Marinoschi. Approximation of a population dynamics model by parabolic regularization. *Math. Methods Appl. Sci.*, 36(10) :1229–1239, 2013.
- [7] T. B. Kepler and A. S. Perelson. Cyclic re-entry of germinal center B cells and the efficiency of affinity maturation. *Immunol. Today*, 14(8) :412–415, Aug 1993.
- [8] T. B. Kepler and A. S. Perelson. Somatic hypermutation in B cells : an optimal control treatment. *J. Theor. Biol.*, 164(1) :37–64, Sep 1993.
- [9] T. B. Kepler and A. S. Perelson. Modeling and optimization of populations subject to time-dependent mutation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 92(18) :8219–8223, Aug 1995.
- [10] O. A. Ladyženskaja, V. A. Solonnikov, and N. N. Ural'ceva. *Linear and quasilinear equations of parabolic type*. Translated from the Russian by S. Smith. Translations of Mathematical Monographs, Vol. 23. American Mathematical Society, Providence, R.I., 1968.
- [11] G. Marinoschi. A control problem for a cross-diffusion system in a nonhomogeneous medium. *J. Biol. Dyn.*, 7(suppl. 1) :88–107, 2013.
- [12] G. Marinoschi. Variational solutions to nonlinear diffusion equations with singular diffusivity. *J. Optim. Theory Appl.*, 161(2) :430–445, 2014.
- [13] V. Milišić. Very weak estimates for a rough Poisson-Dirichlet problem with natural vertical boundary conditions. *Methods Appl. Anal.*, 16(2) :157–185, 2009.
- [14] V. Milišić and D. Oelz. On the asymptotic regime of a model for friction mediated by transient elastic linkages. *J. Math. Pures Appl. (9)*, 96(5) :484–501, 2011.
- [15] V. Milišić, A. Rambaud, and K.P. Gostaf. Asymptotic analysis of blood flow in stented arteries : time dependency and direct simulations. In *CEMRACS 2009 : Mathematical modelling in medicine*, volume 30 of *ESAIM Proc.*, pages 70–89. EDP Sci., Les Ulis, 2010.
- [16] V. Milišić and G. Wainrib. Mathematical modeling of lymphocytes selection in the germinal center. in preparation.