# Modélisation de l'émergence de mutations successives par les processus de branchement multitypes.

Loïc Chaumont
Université d'Angers

*Museum National d'Histoire Naturelle, 4 Juin 2013*

# Introduction

Emergence de mutations successives :

- phylogénie,
- colonisation d'un hôte multirésistant par un pathogène,
- apparition de tumeurs, consécutives à une série de mutations.

# Introduction

Cancer = évolution d'une population cellulaire multitype.

Différents modèles :

- Modèle de Moran : effectif total constant.
- Modèles de branchement (croissance exponentielle).
- Modèles logistiques, modèles de compétition.
- ...

# Introduction

Modèle de branchement multitype.

- Dans certains cas (cancer du colon, leucémie) le développement est de type exponentiel et l'hypothèse de branchement justifiée.

  Durrett, Moseley (2009)

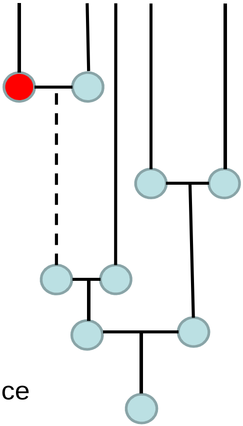
- Une approximation par le branchement est souvent justifiée lorsque la population est de grande taille.

  Iwasa, Michor, Komarova, Nowak (2005)
  Durrett (2013)

Temps d’émergence d’un mutant

Taille de la population en ce temps

Probabilité d’extinction avant l’émergence

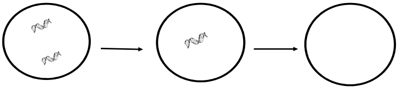


# Introduction

Gènes suppresseurs de tumeurs (TSG).

- Ralentissent la croissance cellulaire (contrairement aux oncogènes).

Le cancer survient à l'issue de l'inactivation d'une série de TSG (2 ou 3).



# Processus de branchement multitype

- $d$ types d'individus dans la population,

$$Z_t = (Z_t^{(1)}, \ldots, Z_t^{(d)}), \quad t \geq 0,$$

chaîne de Markov à temps continu, à valeurs dans $\mathbb{N}^d$.

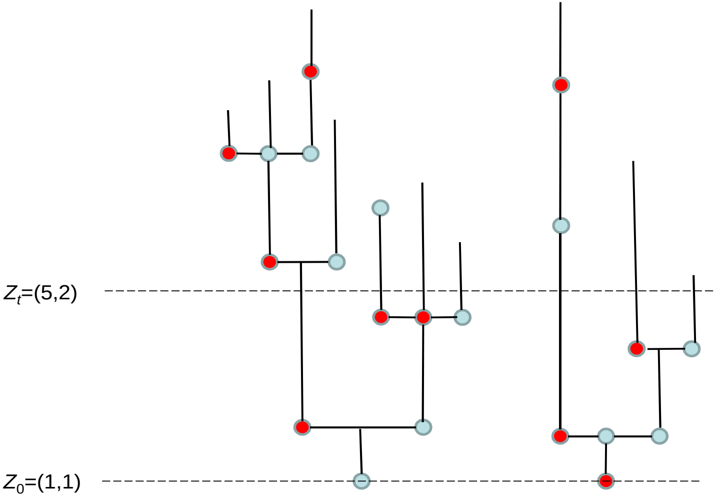
- $Z_t^{(i)}$ = nombre d'individus de type $i$ dans la population au temps $t$.

Propriété de branchement :

- Si $\tilde{Z}$ est une copie indépendante de $Z$, alors

$$Z + \tilde{Z}$$

a même semi groupe que $Z$.



$Z_t$=(5,2)
$Z_0$=(1,1)

# Processus de branchement multitype

La loi du processus $Z$ est déterminée par la loi de reproduction :

$$\nu = (\nu_1, \dots, \nu_d)\,,$$

où $\nu_i$ est une probabilité sur $\mathbb{N}^d$ et par les taux de remplacement :

$$\lambda_1, \dots, \lambda_d\,.$$

- En tout temps $t$, chaque individu de type $i$ donne naissance naissance à des individus de type $1, \dots, d$, avec la loi $\nu_i$, au bout d'un temps exponentiel de paramètre $\lambda_i$.

# Représentation de Lamperti (cas où $d = 1$)

$$\tau_t = \inf\{s : \int_0^s Z_u \, du > t\}$$

### Theorem (Lamperti (67))

*Le processus*

$$X = (Z_{\tau_t}, t \geq 0)$$

*est un processus de Poisson composé d'intensité $\lambda_1$ et dont la loi des sauts est*

$$\nu_1'(k) = \nu_1(k+1), \; k \geq -1 \, ,$$

*et tué en son premier temps d'atteinte de $0$.*

Caballero, Lambert, Uribe, (2009)
Caballero, Perez, Uribe, (2012)

# Représentation de Lamperti (cas où $d = 1$)

Inversement : si $X$ est un processus de Poisson composé tué en son premier temps d'atteinte de 0, dont l'intensité est $\lambda_1$ et dont la loi des sauts est $\nu_1$, alors le processus

$$(X_{\theta_t}, t \geq 0), \quad \text{où} \quad \theta_t = \inf\{s : \int_0^s \frac{du}{X_u} > t\}$$

est un processus de branchement de taux $\lambda_1$ et de loi de reproduction est $\nu_1$.

$$Z_t = X_{\int_0^t Z_s\, ds}, \; t \geq 0$$

# Représentation de Lamperti (cas multitype)

Le processus de branchement multitype $Z$ admet la représentation,

$$Z_t^{(j)} = \sum_{i=1}^{d} X^{i,j}_{\int_0^t Z_s^{(i)}\,ds}\,, \quad t \geq 0\,,$$

où $X^{(i)} = (X^{i,1}, X^{i,2}, \ldots, X^{i,d})$, $i = 1, \ldots, d$,

- processus de Poisson composés, indépendants d'intensité $\lambda_i$ tués en le plus petit temps $(t_1, \ldots, t_d)$ tel que

$$\sum_{i=1}^{d} X^{i,j}_{t_i} = 0\,, \quad j = 1, \ldots, d\,.$$

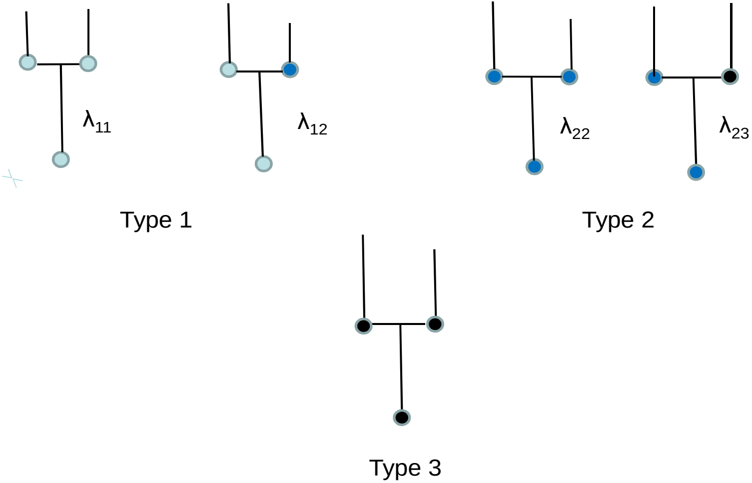
# Application aux mutations irréversibles

Deux mutations successives, irréversibles :

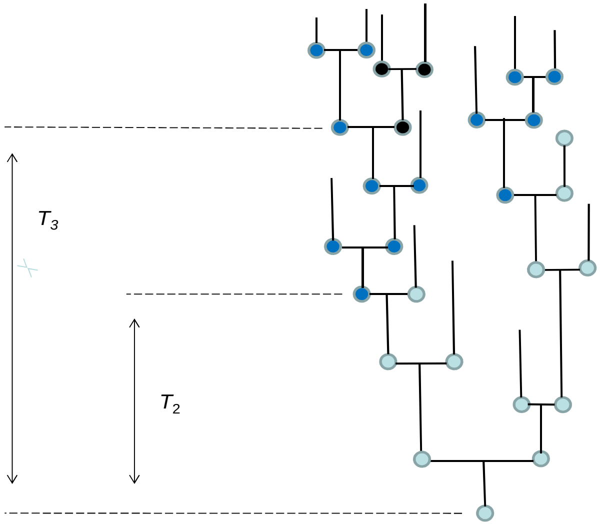
- type 1 $\mapsto$ type 2 $\mapsto$ type 3 .

Loi de reproduction :

- Une cellule de type 1 donne naissance à :
  - deux cellules de type 1 avec le taux $\lambda_{11}$,
  - une cellule de type 1 et une cellule de type 2 avec le taux $\lambda_{12}$.
- Une cellule de type 2 donne naissance à :
  - deux cellules de type 2 avec le taux $\lambda_{22}$,
  - une cellule de type 2 et une cellule de type 3 avec le taux $\lambda_{23}$.
- Les cellules de types 3 ne donnent naissance qu'à des cellules de types 3.



λ11
λ12
λ22
λ23
Type 1
Type 2
Type 3



$T_3$
$T_2$

# Application aux mutations irréversibles

Dans ce cas particulier :

$$\begin{cases} Z_t^{(1)} = X^{1,1}_{\int_0^t Z_s^{(1)}\,ds} \\[2ex] Z_t^{(2)} = X^{1,2}_{\int_0^t Z_s^{(1)}\,ds} + X^{2,2}_{\int_0^t Z_s^{(2)}\,ds} \\[2ex] Z_t^{(3)} = X^{2,3}_{\int_0^t Z_s^{(2)}\,ds} + X^{3,3}_{\int_0^t Z_s^{(3)}\,ds} \end{cases}$$

où $\int_0^t Z_s^{(1)}\,ds = \inf\{u : \int_0^u \frac{dv}{X_v^{1,1}} > t\}$. Soit

$$T_2 = \int_0^{e_{12}} \frac{ds}{X_s^{1,1}}, \quad e_{12} \sim \exp(\lambda_{12}) \text{ 1er temps de saut de } X^{1,2}.$$

# Application aux mutations irréversibles

Conjointement avec le nombre de cellules de type 1 au temps $T_2$ :

$$\left(T_2, Z^{(1)}_{T_2}\right) = \left(\int_0^{e_{12}} \frac{ds}{X^{1,1}_s}, X^{1,1}_{e_{12}}\right)$$

$$\mathbb{E}(T_2) = \int_0^{\infty} \frac{e^{-\lambda_{12}s} - e^{-(\lambda_{11}+\lambda_{12})s}}{\lambda_{11}s}\, ds\,, \quad \mathbb{E}\left(Z^{(1)}_{T_2}\right) = 2\frac{\lambda_{11}}{\lambda_{12}}\,.$$

Un traitement consiste à réduire le taux $\lambda_{12}$. On obtient pour $t$ fixé,

$$\mathbb{P}(T_2 > t) \sim \exp\left(-\frac{\lambda_{12}}{\lambda_{11}}(e^{2\lambda_{11}t} - 1)\right)\,, \text{ lorsque } \lambda_{12} \to 0.$$

# Application aux mutations irréversibles

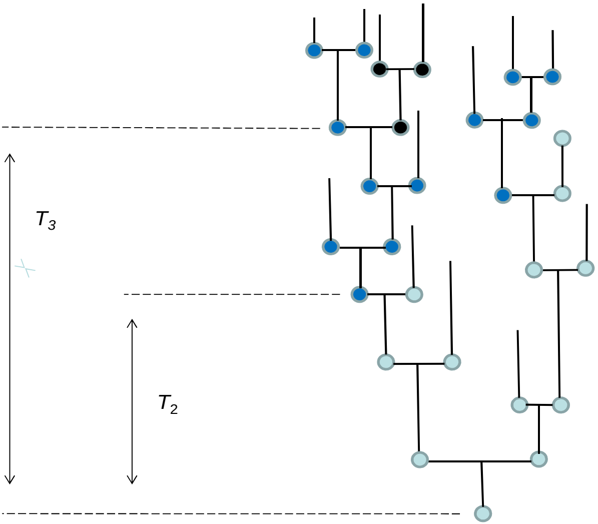
De même, à partir de l'équation :

$$Z_t^{(2)} = X^{1,2}_{\int_0^t Z_s^{(1)}\,ds} + X^{2,2}_{\int_0^t Z_s^{(2)}\,ds},$$

on obtient

$$\begin{aligned} T_3 &= T_2 + \int_0^{e_{23}} \frac{ds}{X_s^{2,2} + Y_s} \\ &= \int_0^{e_{12}} \frac{ds}{X_s^{1,1}} + \int_0^{e_{23}} \frac{ds}{X_s^{2,2} + Y_s}, \end{aligned}$$

où $Y_s$ peut être négligé, lorsque $\lambda_{12} << \lambda_{23}$.


$T_3$
$T_2$

Soit pour $\lambda_{12}$ et $\lambda_{23}$ petits et tels que $\lambda_{12} << \lambda_{23}$,

$$T_3 \sim \int_0^{e_{12}} \frac{ds}{X_s^{1,1}} + \int_0^{e_{23}} \frac{ds}{X_s^{2,2}} \,,$$

et pour $\lambda_{11} = \lambda_{22} = \frac{1}{2}$, fixés

$$\mathbb{P}(T_3 > t) \;\sim\; \lambda_{12} e^{\lambda_{23}} \int_t^{\infty} \exp\left(-\lambda_{12} u - \frac{2\lambda_{23} t}{2+u}\right) du \,.$$

Extinction

$$\begin{cases} (Z_0^{(1)}, Z_0^{(2)}, Z_0^{(3)}) = (1,0,0) \\ \\ T = \inf\{t : (Z_t^{(1)}, Z_t^{(2)}, Z_t^{(3)}) = (0,0,0)\} \end{cases}$$

Probabilité pour que la population s'éteigne avant l'apparition de la tumeur :

$$\mathbb{P}(T < +\infty \;\text{ et }\; Z_t^{(2)} = 0, \text{ pour tout } t \leq T)$$

ou bien

$$\mathbb{P}(T < +\infty \;\text{ et }\; Z_t^{(3)} = 0, \text{ pour tout } t \leq T)$$

Représentation de Lamperti :

$$\begin{cases} Z_t^{(1)} = X^{1,1}_{\int_0^t Z_s^{(1)}\,ds} \\ Z_t^{(2)} = X^{1,2}_{\int_0^t Z_s^{(1)}\,ds} + X^{2,2}_{\int_0^t Z_s^{(2)}\,ds} \\ Z_t^{(3)} = X^{2,3}_{\int_0^t Z_s^{(2)}\,ds} + X^{3,3}_{\int_0^t Z_s^{(3)}\,ds}\,. \end{cases}$$

Conséquence :

$$\mathbb{P}(T < +\infty \text{ et } Z_t^{(2)} = 0, \text{ pour tout } t \leq T) =$$

$$\mathbb{P}(X_t^{1,2} = 0\,,\ \text{pour tout} \quad t \leq \inf\{s : X_s^{1,1} = 0\} < +\infty)$$

Soit avec $U^{(i)}$, potentiel associé au processus $X^{(i)}$ :

$$\begin{aligned} & \mathbb{P}(T < +\infty \;\text{ et }\; Z_t^{(2)} = 0, \text{ pour tout } t \leq T) \\ = \quad & U^{(1)}(-1,0) \end{aligned}$$

et

$$\begin{aligned} & \mathbb{P}(T < +\infty \;\text{ et }\; Z_t^{(3)} = 0, \text{ pour tout } t \leq T) \\ = \quad & \sum_{k \geq 0} k U^{(1)}(-1,k) U^{(2)}(k,0)\,. \end{aligned}$$