



## L'évasion immunitaire des lymphocytes T : entre diversité HLA et contraintes évolutives *T Cell Immune Escape: Between HLA Diversity and Evolutionary Constraints*

**Julie Hussin**

Professeure agrégée, Université de Montréal et  
chercheuse à l'Institut de cardiologie de Montréal

**Lundi 1<sup>er</sup> juin 2026 à 11h30 au pavillon Jean-Coutu - salle S1-151**

La présentation sera en anglais, toutefois la conférencière pourra répondre aux questions en français.

### Biographie

Julie Hussin est professeure agrégée au Département de médecine et au Département de biochimie et médecine moléculaire de l'Université de Montréal (UdeM), et chercheuse à l'Institut de cardiologie de Montréal. Elle est également membre académique associée à Mila –Institut québécois d'intelligence artificielle. Elle a complété son doctorat à l'UdeM en 2013 et a effectué un stage postdoctoral à l'Université d'Oxford de 2013 à 2016. Elle est titulaire d'une Chaire de recherche du Canada (CRC) de niveau 2 en science des données multi-omiques responsable. Ses travaux de recherche se situent à l'intersection des sciences biomédicales, de l'évolution moléculaire et de l'intelligence artificielle, avec un accent particulier sur la médecine cardiovasculaire de précision. La Dre Hussin s'engage à promouvoir des applications de l'IA en santé qui soient équitables, sûres et transparentes, en portant une attention particulière à l'inclusivité et à la représentation afin que les avancées technologiques bénéficient à l'ensemble de la population. Elle dirige plusieurs initiatives visant à intégrer les principes d'inclusion, de diversité, d'équité et d'accessibilité (IDEA) dans la recherche et les infrastructures, notamment à Mila et au sein du Hub Canadien de Bioinformatique. Elle enseigne aux cycles universitaire et supérieur des cours en génétique des populations et en apprentissage automatique, et elle est responsable des programmes d'études supérieures en bioinformatique de l'UdeM depuis 2020.

### Résumé

L'un des principaux défis en biologie computationnelle est de prédire dans quelles conditions la variation génétique modifie la fonction biologique, en particulier lorsque ces effets dépendent du contexte cellulaire, de l'hôte ou de l'évolution. En immunologie virale, cette question est au cœur de l'immunité des lymphocytes T CD8<sup>+</sup>, qui repose sur la présentation des peptides viraux par les molécules HLA de classe I. Comme les molécules HLA varient fortement d'un individu à l'autre, une même mutation virale peut avoir des conséquences différentes sur la reconnaissance par les lymphocytes T selon les individus et les populations. Pourtant, les approches actuelles considèrent souvent séparément la génétique de l'hôte et l'évolution virale, et s'appuient sur des prédicteurs computationnels dont les limites sont rarement évaluées pour les pathogènes émergents ou les allèles HLA moins bien représentés.

Dans notre laboratoire, nous étudions l'évasion immunitaire des lymphocytes T comme un processus dépendant du contexte, qui résulte de l'interaction entre la diversité HLA de l'hôte et les contraintes évolutives du virus, tout en évaluant les modèles computationnels utilisés pour relier ces deux niveaux. En utilisant le SARS-CoV-2 comme système modèle, nous décrivons la structure immunogénétique fonctionnelle en regroupant les individus selon des haplotypes HLA partagés, mettant en évidence une susceptibilité hétérogène à l'évasion des lymphocytes T CD8<sup>+</sup> entre populations. Pour permettre cette analyse, nous nous appuyons sur des prédictions de présentation peptide-HLA ; cependant, nous montrons que ces prédictions sont elles-mêmes dépendantes du contexte, leur performance variant fortement selon l'allèle HLA et l'origine des épitopes. Cette interaction, généralement masquée dans les évaluations standard, limite la capacité de généralisation des modèles dans des contextes de pathogènes émergents et peut biaiser les interprétations biologiques si elle n'est pas prise en compte. Nous modélisons ensuite l'accessibilité évolutive des mutations d'évasion à l'aide de modèles de langage protéiques, montrant que les interactions épistatiques peuvent progressivement réduire le coût évolutif de certaines mutations d'évasion et favoriser l'émergence de variants d'évasion au cours du temps.

Enfin, nous étendons ces concepts au-delà des systèmes viraux vers la pharmacogénomique, à travers des travaux en cours sur les gènes du cytochrome P450, une famille hautement polymorphe et évolutivement dynamique, centrale dans le métabolisme des médicaments. Cette perspective illustre le besoin plus général de développer des modèles de variation génétique sensibles à l'épistasie et au contexte. Dans l'ensemble, ces travaux soulignent la nécessité d'interpréter les effets génétiques à la lumière de leur contexte biologique et évolutif, ainsi que des biais potentiels introduits par les outils computationnels.

---

## Biography

Julie Hussin is an associate professor at the Department of Medicine and the Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Université de Montréal (UdeM), and a researcher at the Montreal Heart Institute. She is an associate academic member at Mila –Quebec Artificial Intelligence (AI) Institute. She completed her PhD at UdeM in 2013 and was a Postdoctoral Fellow at the University of Oxford from 2013 to 2016. She holds a Tier 2 Canadian Research Chair (CRC) in Responsible Multi-omics Data Science. Her research interests lie at the intersection of biomedical science, molecular evolution and AI, with a focus on cardiovascular precision medicine. Dr. Hussin is committed to advancing fair, safe, and transparent applications of AI in health, with a strong focus on inclusivity and representation to ensure that technological progress benefits all segments of the population. She leads multiple initiatives aimed at embedding principles of inclusion, diversity, equity, and accessibility (IDEA) into research and infrastructure, including at Mila and as part of the Canadian Bioinformatics Hub. She teaches undergraduate and graduate classes in population genetics and machine learning and is the Chair of the UdeM's graduate bioinformatics programs since 2020.

## Summary

A major challenge in computational biology is to predict when genetic variation change's biological function, especially when these effects depend on cellular, host, or evolutionary context. In viral immunology, this question is central to CD8<sup>+</sup> T cell immunity, which depends on the presentation of viral peptides by HLA class I molecules. Because HLA molecules vary widely across individuals, the same viral mutation may have different consequences for T cell recognition across individuals and populations. Yet current frameworks often consider host genetics and viral evolution separately and rely on computational predictors whose limitations are rarely evaluated for emerging pathogens or HLA alleles that are poorly represented in training data. Here, we present an integrative framework to study T cell immune escape as a context-dependent process shaped jointly by host HLA diversity and viral evolutionary constraints, while also evaluating the computational models used to connect these two levels. Using SARS-CoV-2 as a model system, we first define functional immunogenetic structure by grouping individuals based on shared HLA haplotypes, revealing heterogeneous susceptibility to CD8<sup>+</sup> T cell escapes across populations. To enable this analysis, we rely on computational predictions of peptide-HLA presentation; however, we show that this computational layer can vary depending on context, as predictive performance depends on both HLA allele and epitope origin. This interaction, typically obscured in standard benchmarks, limits model generalizability in emerging pathogen settings and can influence biological interpretations if left unaccounted for. We then model the evolutionary accessibility of escape mutations using protein language models, demonstrating that epistatic interactions can progressively lower fitness barriers and enable the emergence of escape variants over time.

Finally, we extend these concepts beyond viral systems to pharmacogenomics through ongoing work on cytochrome P450 genes, a highly polymorphic and evolutionarily dynamic gene family central to drug metabolism. This direction highlights the broader need for epistasis-aware, context-specific models of genetic variation. Together, this work reframes immune escape as a population-structured and evolution-constrained process, while pointing toward a more general framework for modeling genetic effects within their biological and evolutionary context.