



# Les systèmes immunitaires dans l'évolution des espèces

## INTRODUCTION / 1<sup>ère</sup> partie : ANALYSE DESCENDANTE

- L'Homme et la souris
- Les mammifères
- Les autres vertébrés avec mâchoires: oiseaux et poissons
- Les vertébrés sans mâchoires et les procordés
- Les invertébrés
  
- Les plantes

## 2<sup>ème</sup> partie : ANALYSE TRANSVERSALE ET CONCLUSIONS

- Bilan de l'analyse descendante
- L'émergence de l'immunité adaptative
  
- Quelle frontière entre immunité adaptative, anticipative, innée ?
- Les invariants
- Quelles forces de sélection ?

Date des  
Cours 2008

30 janvier

6 février

13 février

20 février

27 février



## **Deuxième Partie :**

# **BILAN DE L'ANALYSE DESCENDANTE**

### **Introduction : Bilan de l'analyse descendante**

- I. L'émergence de l'immunité adaptative**
- II. Quelle frontière entre : Immunité adaptative, immunité anticipative, immunité innée ?**
- III. Quelques mécanismes généraux ou invariants ?**
- IV. Les petits ARN et l'interférence ARN**
- V. Quelles forces de sélection ?**

### **Conclusions**



## II. Quelle frontière entre immunité adaptative, anticipative et innée ?

### A. L'illusoire homogénéité de l'immunité innée.

#### 1. Une mosaïque variable d'éléments très divers :

- **Catégories fonctionnelles conservées, mais diversité telle que les comparaisons à longue distance dans les arbres évolutifs ont souvent peu de sens.**
- **Exemples : interférons et défensines.**

Woelk CH, et al. Evolution of the interferon alpha gene family in eutherian mammals. *Gene*. 2007 Aug 1;397(1-2):38-50.



## **a) Défensines**

- **peptides cationiques anti-microbiens ;**
- **ubiquitaires :**
  - **plantes, insectes, champignons, reptiles ;**
  - **oiseaux, mammifères.**
  
- **Fonction antimicrobienne (molécules amphipathiques, insertion dans les membranes des pathogènes).**
  
- **Fonctions régulatrices (phagocytose, rôle analogue à celui de cytokines pro-inflammatoires, ou de chemokines, etc.)**



- **Deux familles majeures (alpha, beta).  
Une famille mineure (theta : cyclique)**
- **Différences majeures homme – souris.**
- **Instabilité génétique chez l'Homme (10 % des britanniques sont dépourvus de DEFA 3) (nombre de gènes DEFA 1 + DEFA 3 = 4 à 11)**

Semple CA, et al. The changing of the guard: Molecular diversity and rapid evolution of beta-defensins. *Mol Divers.* 2006 Nov;10(4):575-84.



## 2. Des familles multi géniques dont l'abondance est très diversifiée selon les espèces :

- De véritables « explosions » dans les génomes. Exemples :

### a) Familles de type Ig

■ Opossum	154 domaines Ig	LRC
■ Poulet	103	LRC
■ Oursin	50	

Nikolaidis N, et al. Origin and evolution of the chicken leukocyte receptor complex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Mar 15;102(11):4057-62.

- Des familles hautement polymorphes (VCBP chez Amphioxus).



## b) Familles à LRR :

■ TLR	Homme	10	
	Souris	9	
	Oursin	222	
	Amphioxus	42	
■ NLR	Riz	585	NBS-LRR
	Oursin	200	

- Comparaison des gènes à LRR avec ou sans introns (produits probables de rétrotransposition  $\leftrightarrow$  évolution rapide).

Pancer Z, Cooper MD. The evolution of adaptive immunity. *Annu Rev Immunol.* 2006;24:497-518.



## B. La diversification somatique.

### 1. Combinatoires d'expression et de distribution des récepteurs (ex LRC).

- Dans différentes cellules de l'immunité innée.
- et/ou de l'immunité adaptative, lorsqu'elle existe.

### 2. Hypermutation somatique.

- FREPs chez l'escargot.
- Pourquoi l'AID, la TdT, RAG 1 – RAG 2, en absence de recombinaison VDJ ?

### 3. L'épissage alternatif

- Observée dans plusieurs espèces (ex : dans le LRC).
- Dscam drosophile : jusqu'à 38.000 variants (aléatoires)

Pasquier LD. Germline and somatic diversification of immune recognition elements in Metazoa. *Immunol Lett.* 2006 Apr 15;104(1-2):2-17.



## C. L'anticipation et la mémoire dans l'immunité innée

### 1. L'anticipation.

- Plusieurs mécanismes d'anticipation dans l'immunité adaptative
  - Anticorps et VLR.
  - Changement d'ordre dans l'aléatoire lorsque séquences non germinales.
  
- Cas d'anticipation dans l'immunité innée
  - Possibles : combinatoires de récepteurs (cf. récepteurs de l'olfaction).
  - Hypermutation somatique (escargot), etc.
  - Probables : Dscam



## 2. La mémoire ne serait pas l'apanage de l'immunité adaptative

Kurtz J, Franz K., Innate defence: evidence for memory in invertebrate immunity. *Nature*. 2003 Sep 4;425(6953):37-8.

Kurtz J.. Specific memory within innate immune systems. *Trends Immunol*. 2005 Apr;26(4):186-92.

- L'allo-reconnaissance a été fréquemment décrite (éponges, etc) chez les invertébrés (rejet secondaire plus vigoureux)
- Beaucoup d'études montrant une induction de la réponse (nématodes, mollusques, crustacés, insectes, moustiques).
  - Ex. : vaccination d'une crevette contre un virus.

Pham LN, et al. A specific primed immune response in *Drosophila* is dependent on phagocytes. *PLoS Pathog*. 2007 Mar;3(3):e26.

- Mais peu d'études montrant l'existence d'une **mémoire spécifique**, plutôt que l'accroissement d'un état d'alerte général.



- **On peut imaginer que, si une espèce développe une capacité de réponse spécifique, la sélection d'une mémoire s'avère avantageuse.**

- **Perspective écologique.**

Rolf J, Siva-Jothy MT. Invertebrate ecological immunology. *Science*. 2003 Jul 25;301(5632):472-5.

- **De nombreux mécanismes moléculaires connus pourraient fournir les régulations nécessaires à une réponse mémoire.**



## **D. Des frontières floues entre immunité innée et adaptative.**

### **1. Lorsque les deux (au sens conventionnel) existent :**

- Interpénétration forte (immunité adaptative / immunité innée).
- Phénomène de compensation entre les mécanismes innés des diverses espèces et une immunité adaptative plus ou moins optimisée ? .

### **2. Lorsque seule l'immunité innée existe :**

- Diversification somatique.
- Anticipation, mémoire.

### **3. Des différences plus mécanistiques que fonctionnelles :**

- Quid de la tolérance au soi ?



## III. Quelques mécanismes généraux ou invariants.

### A. Les mécanismes génétiques

#### 1. Les mécanismes « conventionnels »

- Mutations ponctuelles.
  - Situations d'hypermutableté localisée ou transitoire.
- Recombinaison homologue
  - Erreurs de recombinaison ;
  - Recombinaison entre séquences partiellement homologues ;
  - Recombinaisons inégales, etc.



- **Conversion génique**
  - **Transfert non réciproque de blocs (généralement petits) de séquences. d'homologie partielle.**
  
- **Rétro-transposition**
  - **Génétique des rétro-transposons et éléments mobiles.**
  - **Incorporation de séquences d'ARN recopiées.**
  
- **Lien avec les mécanismes de réparation de l'ADN (et leurs propres aberrations).**



## 2. Les familles multigéniques et la rétrotransposition :

Nei M, Rooney AP. Concerted and birth-and-death evolution of multigene families. *Annu Rev Genet.* 2005;39:121-52.

Jurka J, Kapitonov VV, et al. Repetitive sequences in complex genomes: structure and evolution. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2007;8:241-59.

Carmel L, et al. Evolutionarily conserved genes preferentially accumulate introns. *Genome Res.* 2007 Jul;17(7):1045-50.

- « L'unité » d'évolution : le gène ou la famille multigénique ?
- Stabilité et instabilité liées aux éléments transposables dans les familles multigéniques et les génomes au sens large.
  - ➔ Sur-représentation dans des modules de régulation de la transcription.
- Introns conservés dans les gènes les mieux conservés, absence d'introns dans les gènes à évolution rapide (rétro-transcription).



### 3. Les mécanismes non (encore) conventionnels :

- Les transferts latéraux
  - rétrotransposons (Rag 1 – Rag 2).
  - ADN bactérien – Ex: agrobacterium tumefaciens chez les plantes.
- Transferts latéraux observés fréquemment chez les bactéries, entre bactéries et archaea, entre prokaryotes et eukaryotes unicellulaires phagotrophes.
- *Wolbachia pipientis* : un endosymbionte (transmission maternelle) qui infecte un grand nombre d'arthropodes (20 % des insectes, nématodes).

Hotopp JC, et al. Widespread lateral gene transfer from intracellular bacteria to multicellular eukaryotes. *Science*. 2007 Sep 21;317(5845):1753-6.



- **Nombreux gènes de *Wolbachia pipientis* trouvés chez *Drosophila ananassae* (transcrits ?) et plusieurs nématodes (6/21 génomes d'arthropodes).**
- **L'exclusion automatique des séquences bactériennes des séquences des génomes eucaryotes (contamination) obscurcit la problématique.**

**Fenn K, Blaxter M. *Wolbachia* genomes: revealing the biology of parasitism and mutualism. Trends Parasitol. 2006 Feb;22(2):60-5.**



- Les mécanismes épigénétiques (Méthylation etc. )
  - Certains sont transmissibles,
  - Ex: CI-cro chez les bactéries lysogénisées par le phage lambda.
  - Paramutabilité (cf interférence ARN).
  
- L'inconnue liée au réservoir des séquences d'ADN « inutiles » dont beaucoup sont néanmoins transcrites.

Kapranov P, et al. RNA maps reveal new RNA classes and a possible function for pervasive transcription. *Science*. 2007 Jun 8;316(5830):1484-8.



## B. Récepteurs et « colles » moléculaires

### 1. Différentes catégories de récepteurs immunitaires

Pasquier LD. Germline and somatic diversification of immune recognition elements in Metazoa. *Immunol Lett.* 2006 Apr 15;104(1-2):2-17

- **Compilation extensive qui aboutit à 11 familles de récepteurs avec de nombreuses sous-familles.**
- **Organisation en fonction des ligands et des structures.**
  - **Ex: peptides reconnus par CMH et HSP.  
CMH reconnaît peptides et lipides.**



- **Identification (lorsqu'elle est possible) des ligands du soi et/ou du non-soi.**
- ➔ **Pas exhaustif : on découvre des fonctions immunologiques à des récepteurs identifiés dans un autre registre fonctionnel (système nerveux notamment).**

**Kikutani H, et al. Immune semaphorins: increasing members and their diverse roles. *Adv Immunol.* 2007;93:121-43.**



## 2. Au moins trois catégories majeures de « colles » protéiques.

- Chaperonnes.
  - Superfamilles des Ig.
  - Protéines à LRR.
- Les chaperonnes : assistants de conformation des protéines chez les procaryotes et les eucaryotes.

Horwich AL, et al. Two families of chaperonin: physiology and mechanism. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2007;23:115-45.

Elad N, et al. Topologies of a substrate protein bound to the chaperonin GroEL. *Mol Cell.* 2007 May 11;26(3):415-26



### 3. La superfamille des Ig :

- 2 types de modules : C (C1 C1-like et C2)  
et V depuis l'Homme jusqu'à *C.intestinalis*.

Du Pasquier L, et al. Immunoglobulin superfamily receptors in protochordates: before RAG time. *Immunol Rev.* 2004 Apr;198:233-48

Lipovsek D, et al. Evolution of an interloop disulfide bond in high-affinity antibody mimics based on fibronectin type III domain and selected by yeast surface display: molecular convergence with single-domain camelid and shark antibodies. *J Mol Biol.* 2007 May 11;368(4):1024-41.

Kaas Q, et al. IG, TR and IgSF, MHC and MhcSF: what do we learn from the IMGT Colliers de Perles? *Brief Funct Genomic Proteomic.* 2007 Dec;6(4):253-264.



## 4. Les protéines à LRR :

- **Structure quasi-universelle : animaux et plantes (VLR, TLR, NLR, etc.) mais aussi chez les bactéries.**

Matsushima N, et al. Comparative sequence analysis of leucine-rich repeats (LRRs) within vertebrate toll-like receptors. *BMC Genomics*. 2007 May 21;8:124.

Orsi RH, et al. Recombination and positive selection contribute to evolution of *Listeria monocytogenes* inlA. *Microbiology*. 2007 Aug;153(Pt 8):2666-78.

- **L'internaline de *Listeria monocytogenes* contient une région LRR, très polymorphe en dehors de la zone reconnue par son récepteur eucaryote, Catédrine E.**

DeYoung BJ, Innes RW. Plant NBS-LRR proteins in pathogen sensing and host defense. *Nat Immunol*. 2006 Dec;7(12):1243-9



## C. Invariants fonctionnels

### 1. La conservation remarquable de certains éléments fonctionnels

- Epreuve expérimentale la plus forte : fonctionnalité conservée après introduction dans une autre espèce. Ex. AID, RAG 1- 2.
- Gènes uniques à fonction très spécifique, repérables dans plusieurs espaces.  
Ex : Facteurs de transcription.
  - Ex: conservation de NF-kappa B

Wang XW, et al. Evidence for the ancient origin of the NF-kappaB/IkappaB cascade: its archaic role in pathogen infection and immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Mar 14;103(11):4204-9.

Jiang Y, Wu X. Characterization of a Rel/NF-kappaB homologue in a gastropod abalone, *Haliotis diversicolor supertexta*. *Dev Comp Immunol.* 2007;31(2):121-31.

Sullivan JC, et al. Rel homology domain-containing transcription factors in the cnidarian *Nematostella vectensis*. *Dev Genes Evol.* 2007 Jan;217(1):63-72.



- **Les origines du système du complément :**

Dodds AW, Matsushita M. The phylogeny of the complement system and the origins of the classical pathway. *Immunobiology*. 2007;212(4-5):233-43.

- **C'est le système « lectine » plutôt que l'alternatif que l'on trouve chez les êtres multicellulaires primitifs. Cq chez la lamproie, agit comme une lectine.**

**2. Conservation d'assemblages d'éléments dans des cascades régulatrices ou des réseaux :**

- **Réseaux de morphogénèse (« body plans »).**



- **Signalisation de l'immunité innée :**

**Ausubel FM. Are innate immune signaling pathways in plants and animals conserved? Nat Immunol. 2005 Oct;6(10):973-9. FIG 1**



## IV. LES PETITS ARN ET L'INTERFERENCE ARN

### A. Historique

- 1990 Phénomène de dépigmentation observé chez le pétunia
- 1993 Analyse du système lin-4 / lin-14 chez C.Elegans
- 1995 Blocage d'expression de gènes de plante par de l'ARN dérivé d'un virus.
- 2000 Découverte d'un 2<sup>ème</sup> mi-ARN (let-7) chez C. Elegans ; des homologues sont trouvés chez la mouche et chez l'homme.
- 2001 Un total d'une centaine de mi-ARNs décrits dans plusieurs organismes (30 chez l'homme)
- 2008 Environ 500 sont identifiés chez l'homme.



**Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. Cell. 2004 Jan 23;116(2):281-97.**

**→ L'interférence ARN comme moyen d'investigation.**

**Cullen BR. RNAi the natural way. Nat Genet. 2005 Nov;37(11):1163-5**

**Mao CP, et al. Immunological research using RNA interference technology. Immunology. 2007 Jul;121(3):295-307.**

## B. Génomique et fonctions :

### 1. Génomique :

- **Recherches d'homologies entre espèces.**
- **Recherches de complémentarités intra-génomiques.**
- **Exploration des régions non-codantes non annotées.**
  - **Approches expérimentales et computationnelles.**
  - **Gènes autonomes et introns (coordination production d'une protéine et d'un mi-ARN régulateur).**
- **Conservation généralement élevée, au moins entre espèces proches.**
- **Souvent abondants, ou très abondants (parfois dans des types cellulaires peu abondants).**



## 2. Fonctions dans le développement du système immunitaire.

Xiao C, et al. MiR-150 controls B cell differentiation by targeting the transcription factor c-Myb. *Cell*. 2007 Oct 5;131(1):146-59.

Thai TH, et al. Regulation of the germinal center response by microRNA-155. *Science*. 2007 Apr 27;316(5824):604-8.

## 3. Intervention dans les cancers

Cho WC. OncomiRs: the discovery and progress of microRNAs in cancers. *Mol Cancer*. 2007 Sep 25;6:60.

Zhang B, et al. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev Biol*. 2007 Feb 1;302(1):1-12.



## C. Virus et interférence ARN :

### 1. Plusieurs virus codent pour des mi-ARNs

- a) ■ EBV : 23 mi-ARNs dans 2 groupes (3 exprimés dans l'état latent III et 20 dans l'état latent II).
- Cibles virales : complémentarité parfaite → clivage du mARN  
Viral → régulation de gènes viraux (SV40 antigène T et CTL)
- Cibles cellulaires : réponses immunes de l'hôte ?

Cullen BR. Enhancing and confirming the specificity of RNAi experiments. *Nat Methods*. 2006 Sep;3(9):677-81.

- b) ■ VIH

Triboulet R, et al. Suppression of microRNA-silencing pathway by HIV-1 during virus replication. *Science*. 2007 Mar 16;315(5818):1579-82.

Klase Z, et al. HIV-1 TAR element is processed by Dicer to yield a viral micro-RNA involved in chromatin remodeling of the viral LTR. *BMC Mol Biol*. 2007 Jul 30;8:63



## 2. miARN cellulaires et virus chez les vertébrés

- Chaque cellule humaine différenciée exprime un jeu de miARNs.
- Tous les virus analysés à ce jour sont sensibles à l'interférence ARN.
- Régions de complémentarité virales possibles avec miARNs exprimés dans des cellules non-cibles.

(Ex: Primate Foamy Virus PFV et miR-32 ?)

- miR-122 (exprimé dans le foie humain) facilite la réplication d'HCV.
- miARN viraux particulièrement utiles dans les infections latentes ou de long terme ?

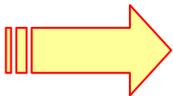


### 3. Une part intégrante de l'immunité innée des mammifères ?

Cullen BR. Is RNA interference involved in intrinsic antiviral immunity in mammals? *Nat Immunol.* 2006 Jun;7(6):563-7.

Marques JT, Carthew RW. A call to arms: coevolution of animal viruses and host innate immune responses. *Trends Genet.* 2007 Jul;23(7):359-64.

- Des réponses ARN i induites artificiellement peuvent protéger contre de nombreux virus.
- Production de mi(si) ARN en réponse à l'infection ?
- Mammifères différents des invertébrés et des plantes.



**Hypothèse : le système interféron a déplacé l'interférence ARN.**



## Mais :

- **Le système d'interférence anti-virale pourrait être placé sous le contrôle du système interféron.**

Pedersen IM, et al. Interferon modulation of cellular microRNAs as an antiviral mechanism. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):919-22

- **Une trentaine de miARN humains sont modulés par les interférons.**
- **8 sont induits par IFN beta dans foie humain et complémentaires de régions conservées dans les 6 génotypes de HCV (séquences « seed »).**
- **MIR-122 est transitoirement inhibé par IFN beta.**
- **Tests de réplication virale dans cellules Huh-7 (miARN mix → 80%).**



## D. Interférence ARN et transposons :

Aravin AA, et al. The Piwi-piRNA pathway provides an adaptive defense in the transposon arms race. *Science*. 2007 Nov 2;318(5851):761-4.

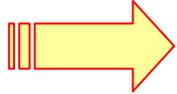
- **Complex RISC = argonaute + petit ARN.**
- **Argonaute = 2 clades = Ago + Piwi.**
- **miARN-Ago (origine dsARN) complexes régulateurs (30 % des gènes).**
- **Protéines PIWI : exprimées chez tous les animaux, seulement dans les cellules germinales, et essentielles pour leur développement.**
- **miARN-PIWI : dispositif anti-ADN égoïste.**



- **Petits ARN « Piwi » (piARNs) : distincts des miARNs canoniques :**
  - **peu conservés,**
  - **plus longs (24 à 30, au lieu de 21 à 33),**
  - **modification 2'O-méthyle (cf. plantes),**
  - **produits sans DICER à**
  - **populations complexes (plus de 500.000),**
  - **générés à partir d'ARN simple brin couvrant un locus**  
**(seule préférence : uridins en 5')**
  - **séquences complémentaires de transposons.**

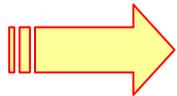


- **Le locus « flamenco » de la drosophile :**
  - 180 kb, pas de protéine codée connue,
  - délétion → activation de gypsy, ZAM, Idefix,
  - plusieurs loci du même type,
  - programme de répression spécifique.
  
- **Un dispositif d'auto-amplification**
  - Le modèle Ping-Pong.
  - Plantes : RNA-polymérase



**Les loci de pi-ARN sont des réservoirs génétiques de résistance aux éléments mobiles.**

- Modes d'actions : méthylation.
- délétion de « flamenco » → stérilité complète.
- Dérépression des transposons et catastrophes méiotiques.
- Pression de sélection.
- mais n'épuise pas toute la biologie des « Piwi »



**Petits ARN et paramutabilité**

- Empaquetage dans les cellules germinales, dont le sperme.
- Propagation par amplification physique et phénomènes régulateurs ?

Rassoulzadegan M, et al. RNA-mediated non-mendelian inheritance of an epigenetic change in the mouse. *Nature*. 2006 May 25;441(7092):469-74

Soloway PD. Genetics: paramutable possibilities. *Nature*. 2006 May 25;441(7092):413-4



## V. Quelles forces de sélection ?

### A. Le brouillage des pistes par le partage et / ou la méconnaissance des fonctions.

- Beaucoup de molécules importantes participent (à titre individuel ou dans des agrégats moléculaires de compositions diverses) à plusieurs fonctions.
- cf. les réseaux issus des études de biologie et d'immunologie systémiques : beaucoup de nœuds (« hubs ») sont impliqués dans plusieurs fonctions et leur statut est dynamique.
- cf. la difficulté de périmétrer le système immunitaire.

## - Exemples :

- **Les haemocytes de drosophila ont plusieurs fonctions non immunes.**

Wood W, Jacinto A. *Drosophila melanogaster* embryonic haemocytes: masters of multitasking. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2007 Jul;8(7):542-51

- **NF kappa B et sommeil chez la drosophile**

Williams JA , et al. Interaction between sleep and the immune response in *Drosophila*: a role for the NFkappaB relish. *Sleep.* 2007;30:389-400.

- **DSCAM et autres molécules fonctionnant dans le système nerveux**

Maness PF, Schachner M. Neural recognition molecules of the immunoglobulin superfamily: signaling transducers of axon guidance and neuronal migration. *Nat Neurosci.* 2007 Jan;10(1):19-26. Review. Erratum in: *Nat Neurosci.* 2007 Feb;10(2):263.

- **Interfaces système immunitaire et système cardiovasculaire.**

Oude Nijhuis MM, Activation of the Innate Immune System in Atherosclerotic Disease *Curr Pharm Des.* 2007;13(10):983-94.



## B. D'autres agents de sélection, en plus des pathogènes connus ?

### 1. La transmission de la tumeur vénéreuse du chien (sarcome de Sticker).

- Analyse de tumeurs prélevées chez des chiens sur 5 continents : les tumeurs proviennent d'un ancêtre commun ( > 200 ans ).
- Allogéneïque, régression fréquente avec immunité pour l'hôte.
- Transmission : sexuelle, morsures, reniflements, etc.
- Une tumeur parasite (un cancer infectieux).
- Autres cas ?
  - chez une espèce de marsupial (tumeur faciale).
  - chez le hamster syrien (via moustiques ? )
- Capacité d'intervenir sur la sélection du CMH ?

Murgia C, et al. Clonal origin and evolution of a transmissible cancer. Cell. 2006 Aug 11;126(3):477-87.



## 2. Question générale des ligands internes.

- Par ex : activateurs des TLR, siglecs, etc.

## 3. L'innocuité des archées (Archaea) :

Eckburg PB, et al. Archaea and their potential role in human disease. *Infect Immun.* 2003 Feb;71(2):591-6.

Vianna ME, et al. Identification and quantification of archaea involved in primary endodontic infections. *J Clin Microbiol.* 2006 Apr;44(4):1274-82.

Lepp PW, et al. Methanogenic Archaea and human periodontal disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Apr 20;101(16):6176-81.

## 4. Quid des commensaux ?

McFall-Ngai M. Adaptive immunity: care for the community. *Nature.* 2007 Jan 11;445(7124):153.

**Hypothèse : l'immunité adaptative serait apparue chez les vertébrés en raison de la nécessité de reconnaître et de gérer des communautés complexes de microbes bénéfiques.**



## C. Les pathogènes

- **Certainement un moteur majeur d'évolution des systèmes immunitaires.**
- **Raisonnement l'évolution en termes de populations d'organismes confrontés à des populations de micro-organismes et vice-versa.**

### 1. Composition des populations d'organismes

- **polymorphismes génétiques, facteurs environnementaux.**
- **sources de nourriture.**
- **compétition et prédation.**



## 2. Composition des populations de pathogènes ;

- Mélanges de micro-organismes dont les pathogènes dans un environnement donné :

Ex:     ■ les flores intestinales  
          ■ les environnements (tropical, marin, etc).

- Polymorphisme dans une population homogène de pathogènes.
- Variabilité (VIH, VHC, VHB, Malaria, etc.).
- Létalité vs. symbiose

Frank, SA. Immunology & Evolution of Infectious Disease [Princeton University Press (Aug 2002)]



## VI. CONCLUSION

### A. Quelles perspectives de court terme ?

#### 1. Plus de séquences :

- Plus de séquences génomiques dans plus d'espèces (à la marge = plus de séquences de fossiles).



Approfondissement (parfois réexamen) de la phylogénèse.

- Plus de séquences d'individus différents au sein d'une même espèce :
  - polymorphismes.
  - séquençage des différences (techniques soustractives).



## **Dynamique de l'évolution au sein de l'espèce.**

- **Le génome humain porte les traces d'une sélection naturelle récente.**

Barreiro LB, et al. *Natural selection has driven population differentiation in modern humans*  
Nat Genet. 2008 Feb 3.

- **Plus de séquences de mélanges d'espèces :**



**Approche génétique des écosystèmes (micro-organismes notamment).**



## 2. Plus d'analyses structurales et fonctionnelles :

- Plus de structures de protéines d'intérêt immunologique .
- Plus d'analyses fonctionnelles à divers niveaux :
  - Transcriptomes (ex: induction des réponses immunitaires).
  - Petits ARN.
  - etc.



Question des lignées et des réactifs.



## **B. Au-delà ?**

### **1. Inscription dans la biologie et l'immunologie systémiques des organismes :**

- **Evolution des organes, architectures corporelles.**
- **Evolution des fonctions (mobilité, alimentation, etc.), architectures fonctionnelles.**
- **Immunologie et biologie synthétiques.**



## 2. Inscription dans l'analyse des écosystèmes.

- **Ecologie infectieuse :**
  - mélanges d'agents infectieux,
  - évolutions génétiques et populationnelles (en milieu ouvert ≠ laboratoire).
  
- **Questions de définition des périmètres et des paramètres des écosystèmes.**
  - (autres facteurs environnementaux que l'infectieux).

Merlo LM, et al. Cancer as an evolutionary and ecological process. *Nat Rev Cancer*. 2006 Dec;6(12):924-35.

Wodarz D. Ecological and evolutionary principles in immunology. *Ecol Lett*. 2006 Jun;9(6):694-705



## C. Pourquoi étudier l'évolution de l'immunité ?

Litman GW, Cooper MD. Why study the evolution of immunity? Nat Immunol. 2007 Jun;8(6):547-8

- Au-delà du cabinet de curiosités que fournit l'histoire naturelle, une meilleure appréciation de l'espace des possibles et de sa complexité.
- Une fertilisation croisée des connaissances.
- Une appréhension de la biodiversité.
- Un décalage du regard scientifique, trop anthropocentré pour progresser dans la compréhension des grandes questions non résolues de l'immunologie – y compris de l'immunologie humaine.



COLLÈGE  
DE FRANCE  
—1530—

Chaire d'Immunologie Moléculaire

**8 Avril 2008**

**Colloque**

***organisé par Dominique Buzoni-Gatel  
& Philippe Kourilsky***

***Collège de France  
Amphithéâtre Marguerite de Navarre***

**L'Arche de Noé immunologique :  
l'immunité chez les êtres des airs, des eaux et de la terre**

**Noah's Ark and the Immune System:  
Immunity in living things from the sky, the water, and the earth”**



## OVERVIEW

**9h** **Louis Du Pasquier**, University of Basel, Switzerland

*Immune defenses in plants : Guy Riba*

**9h30** **Olivier Le Gall**, INRA Bordeaux, France  
*Multiple resistant traits control infection in plants*

**10h** **Olivier Voinnet**, CNRS Strasbourg, France  
*RNA Silencing pathways and anti viral defense in plants*

*Bugs and infection : Jacques Louis*

**11h** **Elena Levashina**, CNRS Strasbourg, France  
*Immunity in disease-vector mosquitoes*

**11h30** **Christine Coustau**, Institut Pasteur Lille, France  
*Immunity in parasite-vector molluscs*

**12h** **Noel Tordo**, Institut Pasteur Paris, France  
*Bats as carrier of human diseases, strategies of prevention*

**14h** **Jean-Michel Escoubas**, University of Montpellier, France  
*X-tox: a new family of immune related protein specific to Lepidoptera*

**14h30** **Jonathan Ewbank**, University of Marseille Luminy, France  
*Resistance to fungal infection in *Caenorhabditis elegans**



*Fishes and immunity : Louis Du Pasquier*

- 15h** **Pierre Boudinot**, INRA Jouy en Josas, France  
*A functional analysis of rainbow trout immune system*
- 15h30** **Jean Pierre Levraud**, Institut Pasteur Paris, France  
*The zebrafish, an enlightening tool to study the immune system in fish*

*The hen or the egg : Dominique Buzoni-Gatel*

- 16h30** **Yves Nys**, INRA Nouzilly, France  
*Eggs have their own anti microbial defense system*
- 17h** **Peter Kaiser**, Compton University, UK  
*Cytokines, chemokines and their implication in resistance to chicken infection*
- 17h30** **Jim Kaufman**, Cambridge University, UK  
*The genomic organization of the chicken MHC leads to gene co-evolution, resistance to infection and insight into the origin of the adaptive immune system*
- 18h** **Véronique Jestin**,  
AFSSA Ploufragan, France  
*Vaccination against avian influenza infection*

*CONCLUSION : Philippe Kourilsky*



COLLÈGE  
DE FRANCE  
— 1530 —

- Le prochain cours (probablement à l'automne 2008) portera sur :

Chaire d'Immunologie Moléculaire  
*Professeur Philippe Kourilsky*

## **Compatibilité immunologique des cellules, tissus et organismes**



**Symposium d'Immunologie Bernard Halpern**

**9 – 10 octobre 2008**

*Collège de France  
Amphithéâtre Marguerite de Navarre*