



LE SOI ET L'AUTRE

Compatibilité et Incompatibilité immunologiques

INTRODUCTION

1ère partie : Le CMH Gènes et molécules.

2ème partie : Reconnaissances moléculaires et cellulaires.

3ème partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes.

4ème partie : La mère et son fœtus.

5^{ème} partie : Préférences reproductives.

6^{ème} partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

CONCLUSIONS



5^{ème} partie : Préférences reproductives

I. Préférence d'accouplement chez la souris : phénoménologie

A. Lien avec le CMH.

B. Odeurs et CMH.

II. Système olfactif et système nerveux

A. Le système olfactif.

B. CMH et système nerveux.

III. Perception des peptides du CMH chez la souris.

IV. CMH et préférences d'accouplement chez l'homme.



INTRODUCTION

- La **tolérance** vis-à-vis du foetus n'implique pas une **préférence** pour un foetus allogénique plutôt que syngénique. Question de l'immunotrophisme ?
- Des données solides suggèrent que des préférences reproductives existent chez la souris.
- L. Thomas (1975) avait imaginé que les animaux perçoivent (sentent) le CMH de l'autre.
- Lien avec les systèmes sensoriels, notamment le système olfactif.



- **Problématique générale des phéromones.**

Touhara K. Molecular biology of peptide pheromone production and reception in mice. *Adv Genet.* 2007;59:147-71

- **Système très général. Exemple de la migration des poissons : A partir de 8000 litres d'eau qui avait contenu 35.000 larves de lamproie, extraction de 3 molécules qui constituent la phéromone.**

Sorensen PW, et al. Mixture of new sulfated steroids functions as a migratory pheromone in the sea lamprey. *Nat Chem Biol.* 2005 Nov;1(6):324-8.

Commentaire : Rinaldi A. The scent of life. The exquisite complexity of the sense of smell in animals and humans. *EMBO Rep.* 2007 Jul;8(7):629-33.

- **Seuil de détection : quelques dizaines de molécules.**



I. Préférences d'accouplement chez la souris Phénoménologie.

A. Lien avec le CMH

Yamazaki K, Beauchamp GK. Genetic basis for MHC-dependent mate choice. Adv Genet. 2007;59:129-45.

- **Observation princeps (années 70) : préférence d'accouplement des souris de génotype différent.**
Souris congéniques : forte corrélation avec le H-2



■ **Différents dispositifs expérimentaux :**

- **Trios : un mâle mis en cage avec 2 femelles.**
- **Femelle mise en cage avec plusieurs mâles.**
- **Souris marquées dans des conditions semi-naturelles.**
- **Effet Bruce (1960) : femelles enceintes exposées à d'autres mâles d'un autre génotype.**
 - ➔ **Taux d'avortement augmente (fonction du H- 2).**



- **Il existe aussi des comportements familiaux liés à la reconnaissance du même CMH :**
 - **Les femelles de même génotype préfèrent nicher ensemble.**
 - **Reconnaissance mère - enfant.**
 - **« Apprentissage » du CMH parental.**

- **Le lien avec le CMH peut être directement établi par la génétique :**
 - **Au-delà des souris congéniques, souris mutantes. K^{bm1} , K^{bm8} .**

B. Odeurs, CMH et préférences d'accouplement :

1. Urine et phéromones :

- **L'urine contient des milliers de peptides, de composés de bas poids moléculaire, et des MUP (Major Urinary Proteins) = protéines porteuses de composés volatiles (pas d'autre fonction connue) : (70 mg/ml).**
- **Les MUP signalent des odeurs autres que le CMH et le fonds génétique hors CMH joue un rôle (reconnaissance de l'identité).**
- **Les urines sont, en principe, stériles (impact de bactéries peu probable).**

Cheetham SA. et al. The genetic basis of individual-recognition signals in the mouse. Curr Biol. 2007 Oct 23;17(20):1771-7. Commentaire Cotton S. ibidem R 9771-973



- **Les MUPS sont polymorphes (8 à 14 isoformes) :**

Logan DW, et al. Species specificity in major urinary proteins by parallel evolution. PLoS ONE. 2008 Sep 25;3(9):e3280.

- **Le comportement agressif médié par des MUPs fait intervenir les circuits neuronaux du VNO (organe Vomeronasal).**

Chamero P, et al. Identification of protein pheromones that promote aggressive behaviour. Nature. 2007 Dec 6;450(7171):899-902



2. La sensibilité au CMH médiée par les urines.

- L'urine contient des fragments de CMH – I et des peptides non volatiles issus de la poche de ces dernières.

Singh PB, et al. MHC antigens in urine as olfactory recognition cues. *Nature*. 1987 May 14-20;327(6118):161-4.

- Toutes les expériences de comportement sont reproductibles avec l'odeur des urines.
- Les expériences faites avec l'urine permettent de montrer, dans plusieurs situations expérimentales, qu'un **apprentissage** est possible.
- Le sérum de la souris traité avec une protéase a des propriétés odorantes assez comparables à l'urine (vs. Reconnaissance du CMH).



■ **Mais :**

Röck F, et al. Quantitative analysis of mouse urine volatiles: in search of MHC-dependent differences. PLoS ONE. 2007 May 9;2(5):e429

■ **Des peptides du CMH induisent le blocage de la grossesse (Effet Bruce).**

Thompson RN. et al. Pregnancy block by MHC class I peptides is mediated via the production of inositol 1,4,5-trisphosphate in the mouse vomeronasal organ. J Exp Biol. 2007 Apr;210(Pt 8):1406-12.

■ **Expériences conduites avec peptides du CMH rajoutés à l'urine.**

Leinders-Zufall T, et al. MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ. Science. 2004 Nov 5;306(5698):1033-7.

II. Système olfactif et système nerveux

A. Le système olfactif

1. Les récepteurs de l'olfaction :

Kambere MB, Lane RP. Co-regulation of a large and rapidly evolving repertoire of odorant receptor genes. BMC Neurosci. 2007 Sep 18;8 Suppl 3:S2

- **Système olfactif des mammifères : 2 organes anatomiquement distincts : le nez et l'organe voméronasal (VNO)**
 - **MOS, Main Olfactory System (= nez) : épithélium olfactif, transmet les informations au bulbe olfactif du cerveau.**
 - **VNO : situé sous la voute buccale : détection des phéromones, et transmission d'informations subconscientes (pas exclusif).**

- **4 familles de récepteurs couplés à des protéines G ; 2 exprimées dans le nez ; 2 exprimées dans le VNO (V1R et V2R) (4% gènes de souris).**
- **Récepteurs de nez : 1400 chez la souris = classe I (10 %) + classe II (90 %).**
Classe I : homologues avec récepteurs de poisson
Classe II : adaptation à la vie terrestre et aux odorants aériens et volatiles.
(Expression différenciée par le Xénope).
- **Récepteurs du VNO : environ 150 V1R et 100 VR chez la souris, mais peu nombreux chez d'autres mammifères (0 V1R chez le chimpanzé, 8 chez le chien). 5 gènes V1R chez l'homme, mais le VNO humain est probablement non fonctionnel.**
- **Les systèmes olfactifs des insectes, vers, poissons et mammifères utilisent au moins 9 familles de récepteurs distincts, adaptés à leurs niches écologiques.**

- **Signes d'évolution rapide, et polymorphismes importants dans les populations (étude des variations alléliques chez les caucasiens, les pygmées).**
- **Déclin des fonctions olfactives chez l'homme ? Plus de pseudogènes (52 et 77 % pour classe I et II vs. 17 et 23 % pour le chien). Environ 800 gènes dont une moitié fonctionnels (80 % souris) (mais combinatoires). Déclin corrélatif du bipédisme et de la dominance de la vision?**
- **1 neurone olfactif exprime 1 récepteur. Système d'expression mutuellement exclusif. En partie déterministe (règles spatiales), en partie stochastique (compétition pour un site régulateur unique). Régulation épigénétique probable. 10^7 neurones olfactifs chez la souris.**

Rodriguez I. Odorant and pheromone receptor gene regulation in vertebrates. Curr Opin Genet Dev. 2007 Oct;17(5):465-70.



Imai T, Sakano H. Roles of odorant receptors in projecting axons in the mouse olfactory system. *Curr Opin Neurobiol.* 2007 Oct;17(5):507-15.

- **Les axones des neurones qui expriment le même récepteur convergent dans un même jeu de glomérules dans le bulbe olfactif. Processus instructif (activité neuronale + CAMP → niveau d'expression de molécules de guidage). Carte approximative du glomérule, affinée par adhésion homophile (Kirrel) ou répulsion de contact (Ephrine).**
- **Régulation de l'olfaction.**

Serguera C, et al. Increased dopamine after mating impairs olfaction and prevents odor interference with pregnancy. *Nat Neurosci.* 2008 Aug;11(8):949-56.

B. CMH et système nerveux chez la souris

1. Utilisation à des fins diverses des mêmes molécules.

- Le cerveau est considéré comme un organe immunologiquement privilégié. Mais CMH-I exprimé dans divers type de neurones et régulé. Souris $\beta 2m$ ou TAP KO : anormales (hippocampe, connections visuelles).
- Des molécules de CMH-I régulent certains aspects de la fonction des synapses en réponse à l'activité des neurones et appartiennent à la machinerie synaptique.

Goddard CA, et al. Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Apr 17;104(16):6828-33.



- **Chez la souris, Ly49 est présent sur les dendrites.**

Culture de neurones in vitro + anti- K^b :

Augmentation de la croissance des neurites

→ Rôle de CMH-Ia dans la formation des synapses.

Ly49 est aussi détecté dans le cerveau adulte.

Rôle de la présentation des peptides ?

Information sur le niveau de traduction ?

Zohar O, et al. Cutting edge: MHC class I-Ly49 interaction regulates neuronal function. J Immunol. 2008 May 15;180(10):6447-51.

Franco R, et al. The emergence of neurotransmitters as immune modulators. Trends Immunol. 2007 Sep;28(9):400-7.



2. Dans le système olfactif :

- **Découverte de molécules CMH – Ib non classiques dans le VNO (M10) (H2 – Mv) associées à un récepteur V2R. Il existe environ 60 V2R et 9 M10.**
- **Complexe V2R – M10 localisé à l'extrémité sensorielle du nerf.**
- **La structure de M10 (chaîne lourde + β 2m) : M10 possède une fente ouverte, mais dépourvue de peptide (non collapsée, mais peu stable).**

Olson R, et al. MHC homologs in the nervous system--they haven't lost their groove. Curr Opin Neurobiol. 2006 Jun;16(3):351-7.



■ **Rôle(s) de M10**

- **Chaperonnes pour V2R ?**
- **Corécepteurs ? de peptides ? d'extrémité de protéines (MUP) ?**
- **Dans d'autres interactions ? (développement synaptique ?)**

- **M10 exprimés seulement dans une fraction des neurones V2R⁺ du VNO.
Ségrégation spatiale organisation tripartite du VNO.
Régulation de la fonction synaptique ?**

Ishii T, Mombaerts P. Expression of nonclassical class I major histocompatibility genes defines a tripartite organization of the mouse vomeronasal system. J Neurosci. 2008 Mar 5;28(10):2332-41.



III. Perception des peptides du CMH chez la souris

- Peptides du CMH détectés par les neurones du VNO, mais aussi du nez.
Blocage de la grossesse : requiert VNO.
- Autres signaux sexuels que peptides du CMH : l'urine du mâle contient un composé volatile (MTMT = méthyl thio méthane thiol)

LinksLin DY, et al. Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb. *Nature*. 2005 Mar 24;434(7032):470-7.

- **Les peptides du CMH signalent l'identité de l'autre.**

Slev PR, et al. Sensory neurons with MHC-like peptide binding properties: disease consequences. Curr Opin Immunol. 2006 Oct;18(5):608-16.

Spehr M. et al. Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands. J Neurosci. 2006 Feb 15;26(7):1961-70.

Zufall F, Leinders-Zufall T. Mammalian pheromone sensing. Curr Opin Neurobiol. 2007 Aug;17(4):483-9.

- **Peptides spécifiques de D^d et K^b et peptides contrôles avec substitution des résidus d'ancrage : détectés par des neurones du VNO. Les récepteurs V2R auraient des propriétés de type CMH ? (Sensibilité 10⁻¹² M).
Peptides contrôles non reconnus. Idem dans l'effet Bruce.**

- **Dans le nez (MSO, reconnaissance (pas un mécanisme différent du VNO), des peptides spécifiques et des contrôles. Corrèle avec préférences sociales.**



■ **De nombreuses questions sans réponses :**

- **Spécificité : limitée aux résidus d'ancrage ?**
- **Coévolution des récepteurs de l'olfaction et du CMH ?**
- **Intervention des molécules CMH (Ia ou Ib) exprimées dans le système nerveux ?**
- **Apprentissage ? (Système olfactif « équivalent » du thymus ?)**



■ Reconnaissance de l'hétérozygotie indépendamment du CMH

Thom MD, et al. The direct assessment of genetic heterozygosity through scent in the mouse. *Curr Biol.* 2008 Apr 22;18(8):619-23

- Dispositif expérimental : 2 espaces distincts occupé par des mâles, reliés par un canal qui autorise le passage de la femelle, mais pas des mâles.
- Mâles homozygotes ou hétérozygotes pour MUP (aucun effet connu sur la santé ou la vigueur des individus).
- Préférence pour les territoires pas nécessairement identique à préférence sexuelle.



IV. CMH et préférences d'accouplement chez l'Homme ?

- **Résultats semblables à la souris chez les lézards, les saumons, les oiseaux. Chez l'épinette, la femelle tend à « optimiser » le nombre d'allèles du CMH.**

Milinski M, et al. Mate choice decisions of stickleback females predictably modified by MHC peptide ligands. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005 Mar 22;102(12):4414-8.

- **Par un mécanisme inconnu, mais impliquant les odeurs émises par le mâle, la femelle « évalue » son CMH.**
- **Addition de peptides spécifiques de CMH manquants chez le mâle jugé « non-optimal » par la femelle. Les motifs d'ancrage des peptides reflètent le CMH.**



- **Le système olfactif de l'homme est-il « sous-développé » ? Moins de gènes actifs codant pour des récepteurs de l'olfaction mais sensibilité de détection de certaines molécules (2-Bromophenol) très élevée.**
- **Pas de MUPs chez l'Homme (1 pseudogène).**
- **L'homme peut percevoir le CMH de la souris.**

Gilbert AN, et al. Olfactory discrimination of mouse strains (*Mus musculus*) and major histocompatibility types by humans (*Homo sapiens*). *J Comp Psychol.* 1986 Sep;100(3):262-5



A. L'étude des Huttérites.

- **Communauté des Huttérites (descendance Autrichiens – Allemands).
HLA typés sur 2 générations. Seulement 67 haplotypes.**
 - **Les pertes fœtales sont plus fréquentes si allèles HLA-B partagés
(pas significatif pour HLA-A, rien pour classe II) (ou locus entier).**
 - **Les enfants en vie ont un niveau normal d'homozygotie : inattendu.
→ incompatibilité vue par le fœtus plutôt que par la mère ?**
 - **Le choix du couple n'est pas aléatoire et biaisé en faveur des disparités
pour HLA (411 couples étudiés).**

Ober C. Studies of HLA, fertility and mate choice in a human isolate. Hum Reprod Update. 1999 Mar-Apr;5(2):103-7.



Jacob S, et al. Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. Nat Genet. 2002 Feb;30(2):175-9.

- **49 femmes célibataires exposées à des odeurs de mâles de différentes ethnies et de HLA compatibles ou incompatibles.**
- **Odeur la plus ou la moins désirée : + si HLA plus proche. (2.3 identités vs 1.5 ± 0.2) (indépendant du cycle).**
- **La corrélation provient du HLA paternel, et non du HLA maternel.**
- **Corrélation avec allèles paternels hérités, pas non-hérités : Donc pas dû à une exposition post-natale uniquement.**



- **Corrélation globale avec un nombre modéré, mais pas maximum, d'allèles semblables. Résultats intermédiaires semblables chez la souris dans les choix d'accouplement (différent, mais pas trop).**
- **Signification évolutive : pas uniquement préférences sexuelles ou d'accouplement : autres comportements sociaux.**
 - ➔ **Le système olfactif décode le CMH de façon relative (via le nombre de différences) plutôt qu'absolue.**
 - ➔ **Il perçoit d'autres molécules susceptibles d'intervenir dans les préférences sexuelles. Ex : androstadienone.**

Saxton TK, et al. Evidence that androstadienone, a putative human chemosignal, modulates women's attributions of men's attractiveness. *Horm Behav.* 2008 Nov;54(5):597-601.

B. Une revue critique

Havlicek J, Roberts SC. MHC-correlated mate choice in humans: A review. Psychoneuroendocrinology. 2008 Dec 1.

1. Choix du partenaire et odeur

- **Fonction du cycle menstruel.**
- **Influence de la pilule contraceptive.**
- **Préférences pour la similarité du CMH ou la dissimilarité**
- **Quid des parfums ?**

2. Choix maritaux

■ Comportements

Garver-Apgar CE, et al. Major histocompatibility complex alleles, sexual responsivity, and unfaithfulness in romantic couples. *Psychol Sci.* 2006 Oct;17(10):830-5.

- Satisfaction vis-à-vis du conjoint.
 - Recherche d'autres partenaires
- Fonction des allèles HLA partagés.

Chaix R, et al. Is mate choice in humans MHC-dependent? *PLoS Genet.* 2008 Sep 12;4(9):e1000184

■ Génétique

- 30 couples européens-américains (Mormons, Utah, USA)
 - 30 couples africains (Nigeria, Yorubas)
- 9000 SNP dans le CMH / 3.200.000 SNP hors CMH



3. Cadre plus général de la perception des « bons » gènes :

Roberts SC, Little AC. Good genes, complementary genes and human mate preferences. *Genetica*. 2008 Sep;134(1):31-43.

- **Dans beaucoup d'espèces et chez l'homme, préférence fondées sur des traits phénotypiques et, par induction, de traits génétiques, qui conduisent en général à des choix orientés vers la dissemblance génétique. Les différents sens interviennent (vision, odorat, audition) dans l'expression des préférences.**
- **Forme du corps et taille.**
- **Préférence pour la symétrie (cf. images manipulées par ordinateur).**
- **Perception de la qualité de la peau.**
- **Attraction liée à la voix.**
- **Odeur.**



- **Corrélation assez fréquente entre les préférences (\neq choix) pour traits phénotypiques et dissimilarité génétique, notamment HLA.
(Exception, visages : préférence pour similarité et similarité HLA)
—→ hypothèse générale que les bénéfices liés à l'hétérozygotie sont perçus.
(contraceptifs chez la femme ?)**
- **Certains signaux sont détectés de façon apparemment indépendante de la culture de l'ethnie ou de l'espèce.**

Little AC. et al. Symmetry is related to sexual dimorphism in faces: data across culture and species. PLoS ONE. 2008 May 7;3(5):e2106.

- **Mais : qu'est-ce qu'un allèle HLA ?**



LE SOI ET L'AUTRE

Compatibilité et Incompatibilité immunologiques

INTRODUCTION

1ère partie : Le CMH : Gènes et molécules.

2ème partie : Reconnaissances moléculaires et cellulaires.

3ème partie : Identité immunologique, alloréactivité et rejet des greffes.

4ème partie : La mère et son fœtus.

5ème partie : Préférences reproductives.

6ème partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

CONCLUSIONS



6^{ème} partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

I. Généralité de la discrimination entre le soi et l'autre.

II. Les maladies infectieuses comme moteur de diversification du CMH.

CONCLUSIONS



I. Généralité de la discrimination entre le soi et l'autre.

A. Le soi et le non-soi

1. Quatre systèmes principaux :

- **Reconnaissance du soi : sélections thymiques.**
- **Reconnaissance de l'absence du soi : cellules NK.**
- **Reconnaissance du non-soi : TLR, NLR (TLR7 et flagelline).**
- **Combinaisons : C3 se lie sans discrimination aux surfaces soi ou non-soi.
Dépôt de C3b stoppé par protéine H.**



2. Les symbioses physiologiques :

- **Populations bactériennes : muqueuses, intestin.
100 trillions de bactéries (10^{14}) dans l'intestin humain :
un écosystème particulier.**

Ley RE, et al. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. Cell. 2006 Feb 24;124(4):837-48

Dethlefsen L, et al. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. Nature. 2007 Oct 18;449(7164):811-8.



3. Les différenciations internes : soi et non-soi au niveau cellulaire

- **Régulation des interactions entre dendrites contrôlée par Dscam**

Schmucker D. Molecular diversity of Dscam: recognition of molecular identity in neuronal wiring. Nat Rev Neurosci. 2007 Dec;8(12):915-20

Fuerst PG, et al. Neurite arborization and mosaic spacing in the mouse retina require DSCAM. Nature. 2008 Jan 24;451(7177):470-4.



4. Les dérèglements internes : cancers et maladies auto-immunes.

Zitvogel L, et al. Immunological aspects of cancer chemotherapy. Nat Rev Immunol. 2008 Jan;8(1):59-73.

Fernando MM, et al. Defining the role of the MHC in autoimmunity: a review and pooled analysis. PLoS Genet. 2008 Apr 25;4(4):e1000024.

- **MS : Multiple sclerosis ;**
- **T1D : Type 1 diabetes ;**
- **SLE : Systemic lupus erythematosus ;**
- **UC : ulcerative colitis ;**
- **CD : Crohn's Disease ;**
- **RA : Rheumatoid arthritis.**



B. Sur la génétique du CMH

- **Polymorphisme CMH, KIR, reste du génome.**
- **Epigénétique, micro RNAs, etc.**
- **Dynamique propre des génomes.**

Piertney SB, Oliver MK. The evolutionary ecology of the major histocompatibility complex. *Heredity*. 2006 Jan;96(1):7-21

Hughes AL. Looking for Darwin in all the wrong places: the misguided quest for positive selection at the nucleotide sequence level. *Heredity*. 2007 Oct;99(4):364-73.

Traherne JA. Human MHC architecture and evolution: implications for disease association studies. *Int J Immunogenet*. 2008 Jun;35(3):179-92.



C. Le soi et l'autre dans différentes espèces

1. Les types sexuels chez les champignons :

- **Ascomycètes (S. cerevisiae ; N crassa) : 2 types sexuels (a et α).**
- **Basidiomycetes (Coprin) : des milliers de types sexuels. L'accouplement si allèles différents dans deux loci distincts A et B (dont chacun a des douzaines d'allèles).**

Casselton LA. Mate recognition in fungi. Heredity. 2002 Feb;88(2):142-7

Brown AJ, Casselton LA. Mating in mushrooms: increasing the chances but prolonging the affair. Trends Genet. 2001 Jul;17(7):393-400.



2. L'histocompatibilité chez le tunicier colonial *Botryllus schlosseri*:

- **Locus FuHC : des centaines d'allèles.**

Si deux colonies partagent au moins un allèle : fusion. Sinon rejet.

Le locus FuHc n'est pas homologue du CMH.

(Récepteur probablement codé par Fester)

De Tomaso AW, et al. Isolation and characterization of a protochordate histocompatibility locus. *Nature*. 2005 Nov 24;438(7067):454-9

Laird DJ, et al. m cells are units of natural selection in a colonial ascidian. *Cell*. 2005 Dec 29;123(7):1351-60

Harada Y, Sawada H. Allorecognition mechanisms during ascidian fertilization. *Int J Dev Biol*. 2008;52(5-6):637-45



3. Auto-incompatibilité chez les plantes.

Nasrallah JB. Recognition and rejection of self in plant self-incompatibility: comparisons to animal histocompatibility. Trends Immunol. 2005 Aug;26(8):412-8

Rieseberg LH, Willis JH. Plant speciation. ence. 2007 Aug 17;317(5840):910-4

- **Le système d'auto-incompatibilité entre le pollen et le stigma bloque la formation du zygote si le pollen provient de la même plante.**
- **Système à 2 constituants polymorphes SCR (pollen) SRK (Stigma) codés dans le locus S qui possède de nombreux allèles.**
- **Interaction → activation de SRK (S-locus receptor kinase) sur le stigma et inhibition du pollen. La pollinisation croisée implique des SRC non réactifs avec le SRK du receveur.**
- **SRC et SRK sont génétiquement liés. Co-évolution. Génération graduelle de nouveaux haplotype. .**



4. Blocage de l'auto-fertilisation et préférence d'accouplement

Boehm T. Quality control in self/nonself discrimination. Cell. 2006 Jun 2;125(5):845-58.

- **Chez beaucoup d'organismes uni et multi-cellulaires, la discrimination entre le soi et le non-soi est exploitée pour éviter l'auto-fertilisation.**
- **Divers mécanismes à analyser dans un contexte populationnel. Contrôle de qualité de la discrimination :**
 - **dans le mécanisme en tant que tel ;**
 - **dans son évolution ; i.e. la création de nouveaux haplotypes et de populations diversifiées plutôt que « binaires ».**



- **Chez les animaux : pas d'auto-fertilisation.**

La pression sélective pour la non-consanguinité demeure, et avec d'autres mécanismes : préférences d'accouplements, comportements sociaux.

- **Les systèmes de discrimination génétiques présentent des similarités et / ou recouvrent le système immunitaire (préférences d'accouplement médiées par le CMH).**



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

6^{ème} partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

I. Généralité de la discrimination entre le soi et l'autre.

II. Les maladies infectieuses : moteur de diversification du CMH.

CONCLUSIONS

II. Les moteurs de diversification du CMH.

A. Les agents infectieux

1. L'avantage individuel d'être hétérozygote pour le CMH :

Doublement du nombre des allèles \longleftrightarrow élargissement du répertoire des peptides de pathogènes reconnus.

Mais : Limitation de la réponse, existence d'individus non répondeurs.

- Exemple : Résistance du poulet à certains pathogènes (ex : virus de la maladie de Marek MDV) et efficacité de la vaccination.

Shaw I, et al. Different evolutionary histories of the two classical class I genes BF1 and BF2 illustrate drift and selection within the stable MHC haplotypes of chickens. *J Immunol.* 2007 May 1;178(9):5744-52

Kaufman, J. The avian MHC. *Avian Immunology* (2008) 161-183



- **Nombreux modèles de résistance ou susceptibilité à des pathogènes corrélés au CMH dans des souris congéniques.**
- **Mais quid :**
 - **Quid des réponses en milieu ouvert (plutôt qu'en animalerie) ?**
 - **Quid des associations fonctionnelles avec d'autres gènes polymorphes ?**
- **L'avantage hétérozygote lié au CMH n'est pas toujours évident.**

Ilmonen P, et al. Experimental infection magnifies inbreeding depression in house mice. J Evol Biol. 2008 May;21(3):834-41.

Penn DJ, et al. MHC heterozygosity confers a selective advantage against multiple-strain infections. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Aug 20;99(17):11260-4.



2. Les bénéfices collectifs du polymorphisme du CMH :

- **La couverture anti-infectieuse d'une population dépend du nombre de peptides présentables par le CMH.**
- **Bénéfices conjoints de l'hétérozygote et de l'étendue du spectre allelique avec la diversité produite par le combinatoire des allèles.**
- **Allèles rares préservés (en probabilité) des variations de séquences liées aux stratégies d'échappement des agents infectieux.**
- **Avantages contrebalancés par la tolérance au soi et l'auto-immunité ?**



- **Existence de nombreux autres polymorphismes distincts du CMH et impliqués dans la sensibilité ou la résistance aux maladies infectieuses.**

Abel L, Alcaïs A, Casanova JL. “Human genetics of infectious diseases” in “Human genetics: Principles and approaches” F. Vogel and K. Sperling (eds.),

- **Distribution des allèles du CMH (et des autres gènes impliqués dans la résistance aux maladies infectieuses, biaisée selon les ethnies et les isolats géographiques (Effets fondateurs prononcés, suivis de plus ou moins de dispersion et de mélange). Exemples de cas extrêmes :**
 - **Les Huttérites.**
 - **Les Ashkénazes et les Sépharades.**
 - **Les Papous de Nouvelle Guinée (jusqu’à 60 % HLA-A11).**
 - **Les habitants des régions méditerranéennes et d’Afrique de l’Ouest (HLA-853).**



3. La dialectique des relations hôtes-pathogènes

- Au niveau collectif pour les agents infectieux aussi bien que pour leurs hôtes.
- Tous les agents infectieux ont développé et continuent à développer des mécanismes de résistance ou d'évasion à l'immunité innée et adaptative ; stratégies si diversifiées qu'elles « cartographient » les voies de défense.

Steven A. Frank. "Immunology and Evolution of Infectious Disease" Editeur : Princeton University Press (1 juillet 2002)

Lanier LL. Evolutionary struggles between NK cells and viruses. Nat Rev Immunol. 2008 Apr;8(4):259-68.

Goulder PJ, Watkins DI. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. Nat Rev Immunol. 2008 Aug;8(8):619-30.



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —

Chaire d'Immunologie Moléculaire

6^{ème} partie : Le soi et l'autre : les moteurs de diversité.

I. Généralité de la discrimination entre le soi et l'autre.

II. Les maladies infectieuses : moteur de diversification du CMH.

CONCLUSIONS

CONCLUSIONS

■ Le soi et l'autre

- Dimension immunologique (immunité).
- Dimension reproductive (comportement).

- Il est remarquable qu'il y ait une intersection entre les deux domaines et que le CMH figure dans cette intersection.

Slev PR, et al. Sensory neurons with MHC-like peptide binding properties: disease consequences. *Curr Opin Immunol.* 2006 Oct;18(5):608-16.



- **Chez l'homme, même si beaucoup de données obtenues sur la dimension reproductive sont encore peu solides, l'exercice n'est pas vain :**
- **Rupture des préférences reproductives innées par diverses pratiques culturelles contemporaines ?**
 - **Hygiène.**
 - **Parfums et cosmétiques (odeurs et qualité de la peau).**
 - **Contraceptifs hormonaux.**



- **La diversité qu'implique la distinction entre le soi et l'autre (dans une même espèce) ne prend tout son sens qu'au niveau de la population. L'apprécier suppose des analyses de divers types : ethniques, géographiques, historiques, et environnementales.**
- **L'histoire de l'espèce peut éclairer d'autres aspects et déborder sur des études évolutives utiles. Ex : Analyse des polymorphismes du CMH au travers des espèces.**

Klein J, et al. MHC, TSP, and the origin of species: from immunogenetics to evolutionary genetics. *Annu Rev Genet.* 2007;41:281-304.

- **L'étude biologique du soi et de l'autre se développe dans plusieurs dimensions : immunologique, reproductive, populationnelle, environnementale.**

→ Une démarche « écologique » est pertinente.

Dethlefsen L, et al. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007 Oct 18;449(7164):811-8

Quintana-Murci , et al. Immunology in natura: clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nat Immunol*. 2007 Nov;8(11):1165-71.



- **« L'écologie » envahit la biologie : l'étude de tous les phénomènes biologiques est susceptible d'intégrer les relations avec l'environnement –ce que les dispositifs expérimentaux actuels permettent d'aborder de façon plus réaliste et productive qu'auparavant.**
- **La biologie moléculaire devient écologique : Ecologie des agrégats moléculaires qui se font, se défont, s'affinent, se dégradent, en réponse à leur environnement moléculaire. Lien avec la biologie et l'immunologie systémiques.**
- **Il est remarquable que l'on puisse embrasser, dans une vision dotée d'une capacité explicative profondément Darwinienne, un champ aussi vaste que celui du Soi et de l'Autre.**



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Professeur Philippe Kourilsky

Année 2008-2009

Chaire d'Immunologie Moléculaire

Cours 2009 - 2010

Les aspects techniques de l'Immunologie :

Comment la technique tire la science.

