

Le langage moléculaire des parasites

La relation hôte-parasite, paradigme essentiel de la dépendance parasitaire, repose sur un dialogue permanent et raffiné au cours duquel s'expriment les stratégies de survie parasitaire et les mécanismes de défense de l'hôte. Les parasites et leurs hôtes représentent par ailleurs des systèmes génétiques intimement interactifs. Un phénomène de mimétisme moléculaire conduit les parasites à acquérir de façon passive ou à synthétiser eux-mêmes des structures antigéniques analogues à celles de l'hôte. Ils peuvent même incorporer directement du matériel génétique de l'hôte dans leur propre génome. Ils se sont appropriés de nombreux signaux et messages de la communication cellulaire : cytokines, facteurs de croissance, neuropeptides, et interfèrent directement avec les réseaux de la réponse immunitaire par la libération de molécules immunomodulatrices.

André Capron

La nature obligatoirement diverse de la relation qu'un même parasite entretient avec plusieurs hôtes potentiels implique que les parasites puissent avoir développé des ajustements génétiques significatifs en s'adaptant à leurs hôtes au cours de l'évolution [1]. De tels ajustements ne sont pas les seules prérogatives des parasites : l'élaboration de mécanismes de défense par l'hôte et la génération de la diversité biochimique ou de polymorphisme des structures de reconnaissance sont souvent considérées comme le résultat des pressions sélectives exercées par les infections parasitaires [2]. Le spectre des caractères biochimiques des érythrocytes sélectionnés par l'infection palustre constitue à ce titre

un exemple illustratif des changements adaptatifs pouvant intervenir chez l'hôte infecté. La plupart des biologistes ont eu tendance à expliquer l'évolution des relations hôte-parasite en terme de néo-darwinisme, la mutation de hasard et la recombinaison induisant la variation sur laquelle agit la sélection naturelle. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis, au cours des dernières années, d'introduire dans ce domaine fascinant de la biologie, à la lumière d'observations parfois surprenantes, des concepts nouveaux conduisant à la notion de parasitisme moléculaire [3, 4]. A propos d'un phénomène aussi diversifié que le parasitisme, il est difficile de généraliser ; la pluralité des stratégies de survie élaborées par les parasites est le

ADRESSE

A. Capron : professeur d'immunologie et de biologie parasitaire, directeur de l'Institut Pasteur de Lille, directeur de l'unité Inserm U 167. Institut Pasteur, 1, rue du Professeur A. Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex, France.

RÉFÉRENCES

1. Howell MJ. Gene exchange between hosts and parasites. *Int J Parasitol* 1985 ; 15 : 597-600.
2. Hamilton WD. Pathogens as causes of genetic diversity in their host populations. In : Anderson RM, May RM, eds. *Population biology of infectious disease*. Berlin : Springer, 1982 : 269-96.
3. Capron A, Dessaint JP. Parasitism, a model of cell sociology. *News Physiol Sci* 1988 ; 3 : 75-6.
4. Capron A, Dessaint JP. Molecular basis of host-parasite relationship towards the definition of protective antigens. *Immunol Rev* 1989 ; 112 : 27-48.
5. Capron A, Biguet J, Vernes A, Afchain D. Molecular basis of host-parasite relationship : toward the definition of protective antigens. *Pathol Biol* 1968 ; 16 : 121-38.
6. Damian RT. Molecular mimicry : antigen sharing by parasite and host and its consequences. *Am Naturalist* 1964 ; 98 : 129-49.
7. Damian RT. Molecular mimicry in biological adaptation. In : Nickol BB, ed. *Host-parasite interfaces*. New York : Academic Press, 1979 : 103-26.
8. Capron A, Biguet J, Rose F, Vernes A. Les antigènes de *Schistosoma mansoni*. II. Etude immunoelectrophorétique comparée de divers stades larvaires et des adultes des deux sexes. Aspects immunologiques des relations hôte-parasite de la cercaire et de l'adulte *S. mansoni*. *Ann Inst Pasteur* 1965 ; 109 : 798-810.
9. Damian RT, Greene ND, Hubbard WJ. Occurrence of mouse α_2 -macroglobulin antigenic determinants on *Schistosoma mansoni* adults, with evidence on their nature. *J Parasitol* 1973 ; 59 : 64-73.
10. Damian RT. Molecular mimicry revisited. *Parasitology Today* 1987 ; 3 : 263-6.
11. Dissous C, Grzych JM, Capron A. *Schistosoma mansoni* shares a protective oligosaccharide epitope with freshwater and marine snails. *Nature* 1986 ; 323 : 443-5.
12. Grzych JM, Dissous C, Capron M, Torres S, Lambert PH, Capron A. *Schistosoma mansoni* shares with keyhole limpet hemocyanin a protective carbohydrate epitope. *J Exp Med* 1987 ; 165 : 865-78.
13. Velupillai P, Harn DA. Oligosaccharide-specific induction of interleukin 10 production by B220⁺ cells from schistosome-infected mice : a mechanism for regulation of CD4⁺ T cell subsets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 18-22.

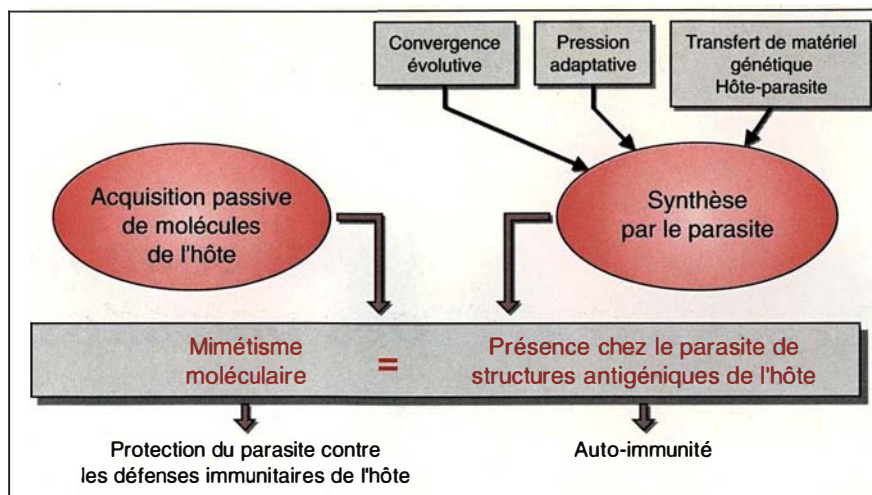


Figure 1. **Hypothèses sur l'origine du phénomène de mimétisme moléculaire entre les parasites et leurs hôtes et conséquences possibles de ce mimétisme sur la relation hôte-parasite.** La présence chez le parasite de structures antigéniques de l'hôte est issue, soit d'un phénomène d'acquisition passive des molécules de l'hôte, soit d'une synthèse de novo par le parasite. Cette capacité de synthèse par le parasite peut résulter d'une convergence évolutive chez des organismes phylétiquement proches sur laquelle pourrait se greffer une pression sélective subie par le parasite lors de son adaptation au métabolisme ou à la réponse immunitaire de l'hôte. Le transfert de matériel génétique de l'hôte au parasite, directement ou par l'intermédiaire de rétrovirus, a également été évoqué. Ce mimétisme moléculaire permet au parasite de se protéger contre les défenses immunitaires de l'hôte. En outre, l'existence chez le parasite d'épitopes communs aux antigènes du soi pourrait rendre compte des phénomènes autoimmunitaires souvent associés aux infections parasitaires.

reflet de leur plasticité adaptative en même temps que de la complexité de leurs cycles évolutifs. Le point commun de ces stratégies adaptatives diversifiées est leur expression dans l'induction d'un état de tolérance où des modifications duales, à la fois de la réponse de l'hôte et de l'antigénicité parasitaire, réduisent la disparité entre les deux partenaires. Mimétisme moléculaire, leurres de la signalisation, appropriation et captures de signaux, langage intégré figurent parmi les stratégies essentielles du développement d'un véritable parasitisme moléculaire de l'hôte.

Mimétisme moléculaire

L'une des idées les plus simples lorsque l'on considère la relation hôte-parasite et sa stabilité en termes d'évolution, de dynamique de populations, ou d'infection individuelle, est que l'existence de structures communes à l'hôte et au parasite pour-

rait jouer un rôle essentiel dans l'adaptation de leurs exigences métaboliques respectives [5-7]. La découverte chez les schistosomes d'antigènes communs à leur hôte invertébré ou vertébré [8], puis l'extension de ces observations à de nombreux parasites [5], ont conduit au développement du concept général du mimétisme moléculaire (figure 1). L'expression par les parasites de protéines de l'hôte telles l' α_2 -macroglobuline [9], d'antigènes de classe I et de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, de glycolipides de groupes sanguins [10], d'oligosaccharides extrêmement conservés, comme le glycane de l'hémocyanine de lamproie (KLH) [11, 12] ou le trisaccharide Lewis X [13] témoigne, pour ne citer que ces exemples, de la diversité des structures concernées par cette stratégie de déguisement moléculaire.

Le clonage, au cours des dernières années, de centaines de gènes de pa-

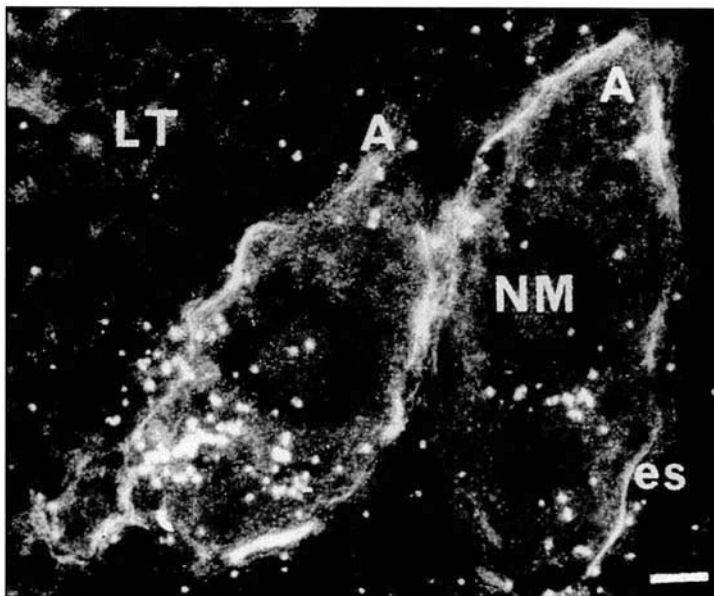


Figure 2. **Communautés antigéniques entre le parasite *Schistosoma mansoni* et son hôte intermédiaire le mollusque *Biomphalaria glabrata*.** Une hybridation in situ est réalisée sur une coupe d'œufs à maturité de *Schistosoma mansoni* prélevés dans le foie de hamsters infectés, en utilisant une sonde préparée à partir d'un ADNc d'une molécule de tropomyosine de 39 kDa de *Biomphalaria glabrata*. Sur la coupe de foie (LT), sont visualisés deux œufs entourés d'une coque(es) et, à l'intérieur de ceux-ci, deux miracidia et leur masse neurale (NM). Les grains d'argent sont localisés au niveau des corps cellulaires des canaux épidermiques, dans la région opposée au térébratorium (A). Echelle, 10 μ m.

parasites, a permis de révéler dans de nombreux cas de forts degrés d'identité entre les séquences nucléotidiques des gènes parasitaires et celles des gènes de mammifères. Ces identités peuvent concerner des homologues larges comme dans le cas de certaines protéines structurales, myosines, tropomyosines [14, 15] (figure 2), d'enzymes ou de protéines de régulation [16, 17]. Elles peuvent aussi concerner des domaines fonctionnels limités : homologues de récepteurs [18] ou de facteurs de croissance [19]. L'existence d'un mimétisme moléculaire aussi largement répandu et aussi divers dans son expression soulève plusieurs questions importantes jusqu'ici non résolues. L'une d'elles concerne les significations évolutives de ce mimétisme. Il est, à cet égard, difficile de différencier le mimétisme moléculaire de la conservation moléculaire dans le contexte de convergences évolutives, notamment lorsque des structures com-

munes s'expriment dans des organismes phylétiquement proches comme les schistosomes et les mollusques, tous deux métazoaires protostomes [10]. En fait, une série de travaux récents [14, 15] concernant les tropomyosines, révélant entre le schistosome et son hôte intermédiaire des analogies très supérieures à celles d'organismes phylétiquement proches, suggèrent fortement que le mimétisme moléculaire s'est surajouté à la conservation [20]. Dans cette relation très spéciale qu'est le parasitisme, la pression sélective subie par les parasites dans leur adaptation au métabolisme et/ou à la réponse immune de l'hôte semble avoir joué un rôle dans le choix et l'exploitation optimale de structures conservées [21]. L'expression par le parasite, notamment à sa surface, de structures communes avec l'hôte, pose par ailleurs la question du caractère passif ou actif de leur acquisition. Si, dans certains cas, l'acquisition passive

de molécules d'hôtes, par exemple d'antigènes de groupes sanguins ABH [6], ou de molécules de CMH [1] masquant les structures parasitaires, apparaît démontrée, il existe par ailleurs de multiples indications que les parasites ont la capacité génétique de produire des molécules identiques ou proches de celles de l'hôte [1], et il a été avancé que les analogies dans les séquences d'ADN entre les parasites et leurs hôtes sont l'indication d'une incorporation directe de matériel génétique de l'hôte dans le génome parasitaire [1]. A cet égard, la capacité génétique du cestode *Spirometra mansonioides* de produire une substance proche de l'hormone de croissance humaine hGH a été généralement interprétée comme la preuve de la capture par ce parasite du gène humain de l'hormone de croissance [22, 23]. Le protozoaire *Trypanosoma brucei* possède à sa surface des récepteurs présentant une analogie considérable avec le récepteur de l'*epidermal growth factor* (EGF) des mammifères et la liaison de l'EGF à ce récepteur a un effet mitogénique sur la croissance des trypanosomes [18]. Ces exemples parmi d'autres ont conduit à considérer les rétrovirus comme les candidats les plus probables au transfert d'information génétique entre l'hôte et le parasite. L'existence de séquences virales ou rétrovirales a été démontrée dans de nombreux parasites helminthes ou protozoaires [1]. Plus importante est sans doute la démonstration de l'intégration et de l'expression dans le génome du schistosome de séquences homologues au gène *env* du rétrovirus xénotropique murin Bx2 ou de séquences homologues des régions gag et pol du virus de la leucémie murine [24]. Il convient de rattacher à ces observations la démonstration récente de l'existence dans divers gènes du parasite *Schistosoma mansoni* de motifs homologues des séquences des gènes *VIF* et *NEF* du rétrovirus VIH [17, 25]. Les conséquences du mimétisme moléculaire dans la pathogénie restent à découvrir. En théorie, l'existence chez les parasites d'épitopes communs aux antigènes du soi pourrait rendre compte des phénomènes auto-immunitaires souvent associés aux infections parasitaires. A cet égard, la découverte récente chez les

RÉFÉRENCES

14. Dissous C, Capron A. *Schistosoma mansoni* and its intermediate host *Biomphalaria glabrata* express a common 39 kilodalton acidic protein. *Mol Biochem Parasitol* 1989 ; 32 : 49-56.
15. Dissous C, Torpier G, Duvaux-Miret O, Capron A. Structural homology of tropomyosins from the human trematode *Schistosoma mansoni* and its intermediate host *Biomphalaria glabrata*. *Mol Biochem Parasitol* 1990 ; 43 : 245-56.
16. Khalife J, Trottein F, Schacht AM, Godin C, Pierce RJ, Capron A. Cloning of the gene encoding α *S. mansoni* antigen homologous to human Ro/ss-A autoantigen. *Mol Biochem Parasitol* 1993 ; 57 : 193-202.
17. Khalife J, Liu JL, Pierce RJ, Porchet E, Godin C, Capron A. Characterization and localization of *Schistosoma mansoni* calreticulin Sm58. *Parasitology* 1994 ; 108 : 527-32.
18. Hide G, Gray A, Harrison CM, Tait A. Identification of an epidermal growth factor receptor homologue in trypanosomes. *Mol Biochem Parasitol* 1989 ; 36 : 51-60.
19. Kaslow DC, Quakyi IA, Syn C, Raum MG, Keister DB, Coligan JE, McCutchan TF, Miller LH. A vaccine candidate from the sexual stage of human malaria that contains EGF-like domains. *Nature* 1988 ; 333 : 74-6.
20. Dissous C, Capron A. Convergent evolution of tropomyosin epitopes (commentaires sur l'article de Weston *et al.*, *Exp Parasitol* 78 : 278-9). *Parasitol Today*, in press.
21. Damian RT. Tropomyosin and molecular mimicry. *Parasitol Today* 1991 ; 7 : 96.
22. Phares CK, Cox GS. Molecular hybridization and immunological data support the hypothesis that the tapeworm *Spirometra mansonioides* has acquired a human growth hormone gene. In : Liss AR, ed. *Molecular paradigms for eradicating helminthic parasites*, 1987 : 391-405.
23. Phares CK, Watts DJ. The growth-hormone-like factor produced by the tapeworm *Spirometra mansonioides* specifically binds receptors on cultured human lymphocytes. *J Parasitol* 1988 ; 74 : 896-8.
24. Tanaka M, Iwamura Y, Amanuma H, Irie Y, Yasuraoka K. Detection of murine retrovirus related sequences and antigens in schistosomes. *Parasitology* 1989 ; 99 : 31-8.
25. Khalife J, Grzych JM, Pierce RJ, Ameisen JC, Schacht AM, Gras-Masse H, Tartar A, Lecocq JP, Capron A. Immunological cross-reactivity between the HIV1 Vif protein and a 170 kDa surface antigen of *Schistosoma mansoni*. *J Exp Med* 1990 ; 172 : 1001-4.
26. Mazingue C, Cottrez Detœuf F, Louis J, Kweider M, Auriault C, Capron A. *In vitro* and *in vivo* effects of interleukin 2 on the protozoan parasite *Leishmania*. *Eur J Immunol* 1989 ; 19 : 487-91.
27. Denis M, Campbell D, Gregg EO. Cytokine stimulation of parasitic and microbial growth. *Res Microbiol* 1991 ; 142 : 979-83.
28. Feng ZY, Louis J, Kindler V, Pedrazzini T, Eliason JF, Behin R, Vassalli P. Aggravation of experimental cutaneous leishmaniasis in mice by administration of interleukin-3. *Eur J Immunol* 1988 ; 18 : 1245-51.
29. Amiri P, Locksley RM, Parslow TG, Sadtick M, Rector E, Ritter D, McKerrow JH. TNF α restores granulomas and induces parasite egg laying in schistosome-infected SCID mice. *Nature* 1992 ; 356 : 604-7.
30. Sher A. Parasitizing the cytokine system. *Nature* 1992 ; 356 : 565-6.
31. Capron A, Dessaint JP. Survival strategies of parasites in their immunocompetent hosts. *Adv Neuroimmunol* 1992 ; 2 : 181-98.
32. Yamamori T, Sarai A. Coevolution of cytokine receptor families in the immune and nervous systems. *Neurosci Res* 1992 ; 15 : 151-61.
33. Ouwe-Missi-Oukem-Boyer O, Porchet E, Capron A, Dissous C. Characterization of immunoreactive TNF α molecules in the gastropod *Biomphalaria glabrata*. *Dev Comp Immunol* 1994 ; 18 : 211-8.
34. Bakhiet M, Olsson T, Edlund C, Højeberg B, Holmberg K, Lorentzen J, Kristensson K. A *Trypanosoma brucei*-derived factor that triggers CD8⁺ lymphocytes to interferon- γ secretion : purification, characterization and protective effects *in vivo* by treatment with a monoclonal antibody against the factor. *Scand J Immunol* 1993 ; 37 : 165-78.
35. Olsson T, Bakhiet M, Højeberg B, Ljungdahl A, Edlund C, Andersson G, Ekre HP, Fung-Leung W, Mak T, Wigzell H, Fitzer U, Kristensson K. CD8 is critically involved in lymphocyte activation by a *T. brucei* released molecule. *Cell* 1993 ; 72 : 715-27.
36. Barral A, Barralnetto M, Yong EC, Brownell CE, Twardzik DR, Reed SG. Transforming growth factor-beta as a virulence mechanism for *Leishmania braziliensis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 ; 90 : 3442-6.

helminthes schistosomes et oncocherques du gène de la calréticuline très proche du gène de l'autoantigène Ro-SSA1 chez l'homme [16], l'existence de réactivités croisées tant chez les patients infectés que chez les malades atteints de lupus érythémateux disséminé constituent des éclairages nouveaux sur les mécanismes de la pathogénie des infections parasitaires.

Appropriation et capture de récepteurs et de signaux

L'une des conséquences naturelles de la capacité d'acquisition par les parasites de molécules de l'hôte est l'appropriation dans de nombreux cas de signaux et messages de la communication cellulaire (facteurs de croissance, cytokines, neuropeptides) rendue possible par l'expression chez les parasites de structures réceptrices qui leur correspondent.

Nous avons vu que l'existence chez *Trypanosoma brucei* de récepteurs homologues du récepteur de l'EGF permet aux trypanosomes de bénéficier de l'effet mitogène de ce facteur pour leur différenciation et leur prolifération [18]. La découverte explosive du monde des cytokines a récemment conduit à l'analyse du rôle de ces molécules dans la croissance et la prolifération des parasites (Tableau I). L'un des premiers exemples repose sur la démonstration que l'IL2 est un facteur de croissance efficace pour *Leishmania major*, *in vitro* et *in vivo* [26]. Le GM-CSF et l'IL3 se comportent également comme des facteurs de croissance pour diverses espèces de leishmanies [27]. L'administration d'IL2 et d'IL3 entraîne une exacerbation des lésions cutanées dans la leishmaniose expérimentale murine, qu'elle soit due à *Leishmania mexicana* [26] ou à *Leishmania major* [28].

Des observations récentes ont montré l'influence du TNF α sur la fécondité des vers femelles de schistosomes [29]. Alors que les vers femelles produisent moins d'œufs chez les souris SCID, le traitement par le TNF α de ces souris SCID infectées restaure totalement les capacités de reproduction des schistosomes. Il apparaît, à la lumière de ces travaux, que les schistosomes utilisent le TNF α comme un

stimulus de reproduction ou un facteur de croissance embryogénique. L'implication plus large de ces observations est que les schistosomes parasitent le réseau de cytokines, utilisant des produits des cellules T non seulement dans leur reproduction mais aussi dans l'induction de granulomes qui protègent l'hôte de l'action des facteurs toxiques libérés par l'œuf [30]. Bien que la démonstration formelle n'en ait pas encore été apportée, l'existence de récepteurs parasitaires pour le TNF α , liée à une chaîne de signaux réglant la reproduction, est très vraisemblable.

L'ensemble de ces observations plaide en faveur de la coévolution des parasites et de la réponse immunitaire de l'hôte et, en particulier, de la production de cytokines [30-32]. Des travaux récents semblent conforter cette hypothèse. La production de TNF α par le mollusque *Biomphalaria glabrata*, hôte intermédiaire spécifique de *Schistosoma mansoni*, vient d'être démontrée, ainsi que la régulation de la production de cette cytokine lors de l'infection du mollusque par les schistosomes [33]. La mise en évidence croissante de la production de cytokines par les invertébrés, celle de la conservation de certaines cytokines ubiquitaires au cours de l'évolution (IL1, TNF α), jointe à celle que les schistosomes étaient primitivement des parasites de mollusques avant d'acquies leur hôte vertébré, confèrent à ces notions une particulière cohérence.

Ce parasitisme du réseau des cytokines, lié à la coévolution des parasites et de leurs hôtes, peut relever de stratégies adaptatives raffinées. Il a été récemment démontré que l'inter-

féron γ stimule directement la croissance du protozoaire *Trypanosoma brucei brucei* [34], et il est maintenant établi que le parasite lui-même contrôle la production de cette cytokine grâce à la production d'un facteur, le TLTF, identifié et caractérisé, qui active sélectivement les cellules T CD8 et induit la production d'interféron γ et de TGF- β par ces cellules [34, 35]. La pertinence du rôle *in vivo* de ce facteur a été établie par la démonstration que le traitement des animaux par un anticorps monoclonal dirigé contre ce facteur supprime la croissance parasitaire, inhibe la production d'interféron γ et prolonge la survie des animaux infectés [34]. L'induction de la production de TGF- β , dont les potentialités suppressives de diverses fonctions macrophagiques ont été établies, participe de ces stratégies adaptatives indirectes, cette cytokine intervenant par ses activités immunosuppressives dans les mécanismes de virulence de divers protozoaires, leishmanies [36] ou trypanosomes [37]. L'ensemble de ces faits illustre quelques stratégies utilisées par le parasite pour tirer bénéfice des produits de la réponse immunitaire qu'il a lui-même induite. D'autres stratégies, plus subtiles encore, tendront à compromettre cette réponse en parasitant, par des leurres qui lui sont propres, les voies de la communication cellulaire qui la régissent.

Les leurres de la communication cellulaire

L'une des plus remarquables des multiples capacités des parasites est

celle d'interférer directement dans les différents réseaux de la réponse immunitaire, par la libération de molécules dotées de propriétés immunomodulatrices (figure 3). Bien que nombre de ces facteurs aient été décrits, peu d'entre eux ont fait l'objet d'une caractérisation moléculaire. La production, par les trypanosomes, de facteurs immunosuppresseurs inhibant la réponse anticorps aux globules rouges de mouton [38] ou bloquant l'expression du récepteur de forte affinité pour l'IL2 [39] a, par exemple, été décrite.

La libération d'activateurs polyclonaux a été généralement incriminée pour rendre compte de la fréquence d'autoanticorps dans les infections parasitaires. La faible production d'anticorps spécifiques dans de nombreuses infections par protozoaires a été attribuée à ces facteurs mitogéniques qui, par l'induction d'une expansion polyclonale des cellules B, altèrent leur capacité de réponse spécifique [40]. Dans le paludisme humain à *Plasmodium falciparum*, des preuves claires ont été apportées de l'existence d'un activateur polyclonal des cellules T qui stimule la production des cellules CD4 et CD8 [41]. Plus récemment, le développement du concept des superantigènes a trouvé son illustration chez divers parasites [42].

Dans les infections helminthiques, il existe de nombreux exemples indiquant l'existence de molécules immunomodulatrices d'origine parasitaire. Les schistosomes, par exemple, produisent un facteur de faible poids moléculaire, SDIF, inhibant la prolifération lymphocytaire *in vitro* et *in vivo*. Ce facteur, qui inhibe sélectivement la prolifération des cellules T, inhibe en particulier la génération des cellules T cytotoxiques sans affecter la production d'IL2 [43, 44]. Le SDIF n'a pas d'effet sur les cellules en phase G₀ du cycle cellulaire et les cellules T progressent jusqu'en phase G₁ comme le montrent la production normale d'IL2 et l'expression non modifiée des récepteurs de l'IL2 [45]. L'injection de SDIF chez les rats rend ces animaux sensibles à l'infection par la filaire *Dipetalonema viteae* à laquelle ils sont normalement résistants [46]. D'autres stratégies peuvent être développées, agissant cette fois au niveau de l'arc effecteur

Tableau I

EXEMPLE DE L'UTILISATION PAR LES PARASITES DE CYTOKINES OU DE FACTEURS DE CROISSANCE DE L'HÔTE

| Cytokine ou facteur de croissance | Parasite | Effet | Réf. |
|-----------------------------------|--------------|---------------|---------|
| EGF | Trypanosomes | Prolifération | [18] |
| IL2 | Leishmanies | Prolifération | [26] |
| IL3 | Leishmanies | Prolifération | [27-28] |
| GM-CSF | Leishmanies | Prolifération | [27] |
| TNF α | Schistosomes | Fécondité | [29] |
| IFN γ | Trypanosomes | Prolifération | [34] |

RÉFÉRENCES

37. Silva JS, Twardzik DR, Reed SG. Regulation of *Trypanosoma cruzi* infections *in vitro* and *in vivo* by transforming growth factor β (TGF- β). *J Exp Med* 1991 ; 174 : 539-45.
38. Ackerman SB, Seed JR. The effects of tryptophol on immune responses and its implication toward trypanosome-induced immunosuppression. *Experientia* 1976 ; 32 : 645-50.
39. Kierszenbaum F, Szein MB, Beltz LA. Decreased human IL-2 receptor expression due to a protozoan pathogen. *Immunol Today* 1989 ; 10 : 129-31.
40. Greenwood BM. Possible role of a B cell mitogen in hypergammaglobulinaemia in malaria and trypanosomiasis. *Lancet* 1974 ; 435.
41. Jaureguiberry G, Ogunkolade W, Bailly E, Rhodes-Feuillette A, Agrapart M, Ballet JJ. *Plasmodium falciparum* exoprotein stimulation of human T lymphocytes unsensitized to malaria. *J Chromatography* 1988 ; 440 : 385-96.
42. Denkers EY, Caspar P, Sher A. *Toxoplasma gondii* possesses a superantigen activity that selectively expands murine T cell receptor V beta 5-bearing CD8⁺ lymphocytes. *J Exp Med* 1994 ; 180 : 985-94.
43. Mazingue C, Dessaint JP, Schmitt-Ve-rhulst AM, Cerottini JC, Capron A. Inhibition of cytotoxic T lymphocytes by a schistosome derived inhibitory factor is independent of an inhibition of the production of interleukin 2. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 1983 ; 72 : 22-9.
44. Mazingue C, Stadler BM, Quatannens B, Capron A, De Weck A. Schistosome derived inhibitory factor : an immunosuppressive agent preferentially active on T lymphocytes. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 1986 ; 80 : 347-54.
45. Mazingue C, Walker C, Domzig W, Capron A, De Weck A, Stadler BM. Effect of schistosome-derived inhibitory factor on the cell cycle of T lymphocytes. *Int Archs Allergy Appl Immunol* 1987 ; 83 : 12-8.
46. Haque A, Camus D, Ogilvie BM, Capron M, Bazin H, Capron A. *Dipetalonema viteae* infective larvae reach reproductive maturity in rats immunodepressed by prior exposure to *Schistosoma mansoni* or its products and in congenitally athymic rats. *Clin Exp Immunol* 1981 ; 43 : 1-9.

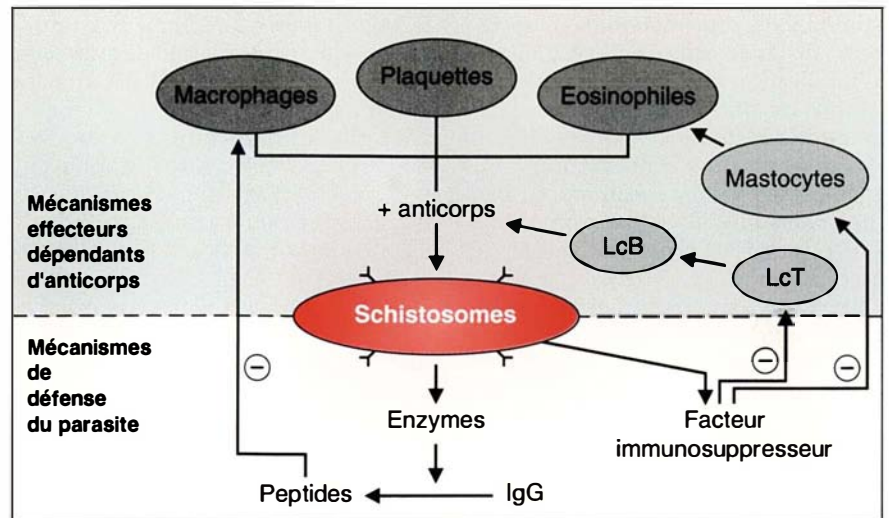


Figure 3. **Exemple de leurre de la communication cellulaire : les schistosomes exercent une activité immunomodulatrice sur les cellules impliquées dans les mécanismes effecteurs visant à leur destruction.** La cible des mécanismes effecteurs est le schistosome, stade larvaire du parasite. Trois types cellulaires, les macrophages, les éosinophiles (avec la coopération des mastocytes) et les plaquettes interviennent dans des mécanismes de cytotoxicité dépendante d'anticorps. Les schistosomes libèrent un facteur immunosuppresseur qui pourrait participer à l'induction de l'immunosuppression observée chez les hôtes infectés [43-46]. L'action de ce facteur s'exerce sur les lymphocytes T (LcT) dont il inhibe la prolifération et donc limite l'effet d'aide apporté aux lymphocytes B (LcB) pour la production d'anticorps. Ce facteur est aussi un puissant inhibiteur de l'activation mastocytaire, ce qui a pour conséquence une diminution de l'efficacité des mécanismes de cytotoxicité dépendante des éosinophiles. Les schistosomes possèdent aussi des enzymes qui clivent les IgG de l'hôte fixées à leur surface [47, 48] et libèrent des peptides dont l'un (Thr-Lys-Pro) inhibe l'activation macrophagique et, par conséquent, la cytotoxicité relayée par les macrophages.

de la réponse immune. Les schistosomes en fournissent ici encore un exemple illustratif. La découverte de l'existence de récepteurs Fc pour les IgG à la surface des schistosomes [47] et la démonstration de la libération par le parasite d'enzymes protéolytiques ont conduit à l'observation que, rapidement après la liaison des molécules d'IgG aux récepteurs de membrane, des protéases parasitaires identifiées comme une sérine protéase et une imidopeptidase clivent les molécules d'IgG liées et entraînent la libération de peptides [48]. Ces peptides inhibent de nombreuses fonctions macrophagiques – libération d'enzymes lysosomiales, génération d'anion superoxyde, phagocytose, production d'IL1 – et altèrent profondément les capacités cytotoxiques du macrophage pour le

parasite. Le peptide responsable de cette activité inhibitrice a pu être caractérisé, et le tripeptide synthétique correspondant (Thr-Lys-Pro) reproduit à une concentration de 10^{-12} M les effets biologiques des peptides de clivage. Cette observation constitue un remarquable exemple de l'utilisation par le parasite des molécules de l'hôte et de la constitution de leurres grâce à l'utilisation d'une enzyme, l'imidopeptidase, rarement observée chez les vertébrés [48].

Le langage intégré des parasites

Au cours des dix dernières années, ont émergé de multiples indications d'un langage commun (*cross-talk*) des grands systèmes biologiques intégrés. Le rôle des messagers circulants de

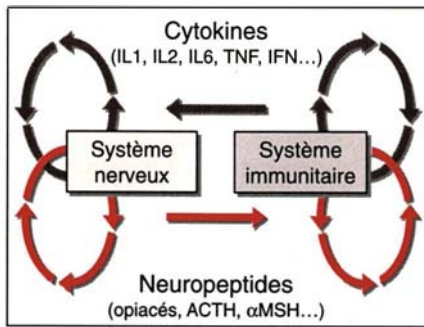


Figure 4. **Dialogue bidirectionnel entre le système immunitaire et le système nerveux assuré par deux types de messagers, les cytokines et les neuropeptides.** Par exemple, les lymphocytes sont capables de produire des neuropeptides que l'on croyait exclusivement limités au système nerveux. L'autre versant est illustré par la présence de récepteurs de peptides neurotransmetteurs ou d'hormones sur des cellules du système immunitaire, tandis que la présence de cytokines et de leurs récepteurs a été démontrée au niveau du système nerveux.

cette communication, les neuropeptides, a été établi et le « dialogue bidirectionnel » existant entre le système nerveux ou, plus généralement, le système neuroendocrine et le système immunitaire, fait l'objet d'un nouveau domaine de recherches, la neuroimmunologie, actuellement en plein développement. De manière simplifiée, les interactions neuroimmunologiques peuvent être considérées comme un échange bidirectionnel d'informations assuré par trois classes de molécules, supposées originellement restreintes à chacun des systèmes respectifs : les cytokines, les amines biogènes et les neuropeptides (figure 4).

Dans le cadre des concepts que nous avons développés au cours des vingt dernières années concernant la relation hôte-parasite, nous avons postulé récemment que l'intégration par les parasites du langage de l'hôte, démontré plus haut à propos des cytokines, pouvait également concerner le système de communication majeur que constituent les neuropeptides, en concentrant nos recherches sur

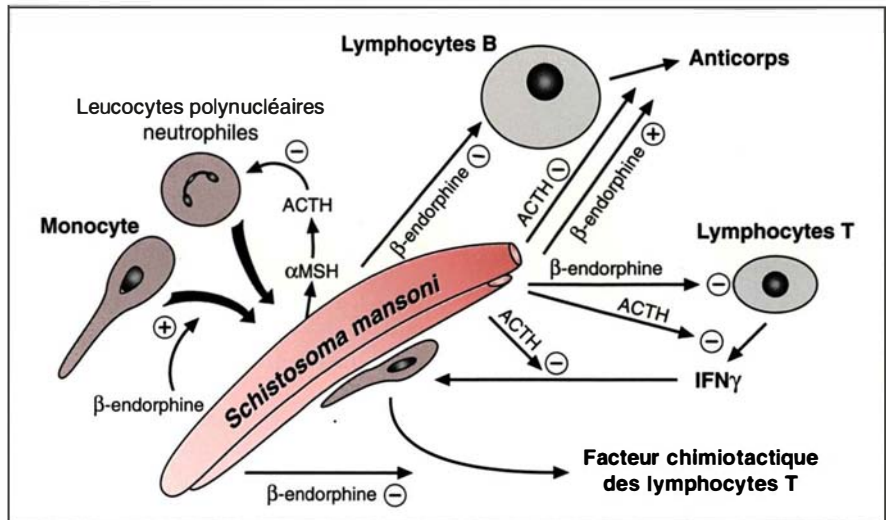


Figure 5. **Hypothèses concernant le rôle des neuropeptides libérés par Schistosoma mansoni dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte.** La présence, à tous les stades du cycle du parasite Schistosoma mansoni de peptides dérivés du gène de la proopiomélanocortine (ACTH, α-MSH et β-endorphine) a été démontrée. L'α-MSH, résultant du clivage de l'ACTH par une endopeptidase parasitaire, est un inhibiteur de la migration des polynucléaires neutrophiles et pourrait jouer un rôle immunosuppresseur en inactivant les immunocytes de l'hôte intermédiaire, le mollusque Biomphalaria glabrata. L'ACTH supprime la production d'interféron par les lymphocytes T, inhibe l'activation des macrophages relayée par l'interféron ainsi que la production d'anticorps par les lymphocytes B. Quant à la β-endorphine, elle stimule le chimiotactisme des monocytes, mais inhibe la production d'un facteur chimiotactique des cellules T, l'activation lymphocytaire T et B et la production d'anticorps. La libération de ces neuropeptides par le parasite pourrait représenter l'un des mécanismes de régulation de la réponse immunitaire de l'hôte et un bel exemple de langage commun des grands systèmes biologiques intégrés.

les peptides dérivés de la pro-opiomélanocortine (POMC) dont certaines propriétés immunomodulatrices ont été récemment identifiées, et dont le degré de conservation phylogénétique est admis. Nous avons pu, dans ce contexte, démontrer que les schistosomes produisent à tous les stades de leur développement des quantités significatives de β-endorphine, d'adrénocorticotropine (ACTH) et de l'hormone de stimulation des mélanocytes (αMSH). L'existence de ces molécules, qui dérivent toutes du précurseur POMC, a conduit à la caractérisation moléculaire chez le parasite Schistosoma mansoni d'un gène apparenté à celui de la POMC, et à la démonstration que ce gène était activement transcrit [49]. Cette observation, qui représente la première mise au jour du gène de la POMC chez les invertébrés, a

été récemment étayée par la démonstration de la libération active d'ACTH, d'αMSH et de β-endorphine par les schistosomes, et du rôle immunosuppresseur de ces peptides, aussi bien sur les immunocytes de l'hôte intermédiaire (mollusque) que sur les monocytes de l'hôte vertébré [50]. Nous avons pu, par ailleurs, récemment démontrer que les schistosomes possèdent un système opioïde complet et en particulier un système enkephalinésique qui peut participer au langage interne et externe du parasite [51] (figure 5). Ces travaux, encore préliminaires, ouvrent la voie d'une neuro-immunologie des interactions hôte-parasite [52] et supportent l'hypothèse de l'origine commune probable des messagers de la communication cellulaire chez les vertébrés et les invertébrés [53]. Le parasitisme illustre, à

RÉFÉRENCES

47. Torpier G, Capron A, Ouaisi MA. Receptor for IgG (Fc) and human β 2-microglobulin on *S. mansoni* schistosomula. *Nature* 1979 ; 278 : 447-9.
48. Auriault C, Pierce R, Cesari IM, Capron A. Neutral protease activities at different developmental stages of *Schistosoma mansoni* in mammalian hosts. *Comp Biochem Physiol* 1982 ; 72B : 377-84.
49. Duvaux-Miret O, Dissous C, Gautron JP, Pattou E, Kordon C, Capron A. The helminth *Schistosoma mansoni* expresses a peptide highly similar to human β -endorphin and possesses a proopioidmelanocortin-related gene. *The New Biologist* 1990 ; 2 : 93-9.
50. Duvaux-Miret O, Stefano GB, Smith EM, Dissous C, Capron A. Immunosuppression in the definitive and intermediate hosts of the human parasite *Schistosoma mansoni* by release of immunoreactive neuropeptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 778-81.
51. Duvaux-Miret O, Leung MK, Capron A, Stefano GB. *Schistosoma mansoni* - an enkephalinergic system that may participate in internal and host-parasite signaling. *Exp Parasitol* 1993 ; 76 : 76-84.
52. Duvaux-Miret O, Stefano GB, Smith EM, Capron A. Neuroimmunology of host-parasite interactions: proopioidmelanocortin derived peptides in the infection by *Schistosoma mansoni*. *Adv Neuroimmunol* 1992 ; 2 : 297-311.
53. Roth J, LeRoith D, Lesniak MA, de Pablo F, Bassas L, Collier E. Molecules of intercellular communication in vertebrates, invertebrates and microbes: do they share common origins? In: Hökfelt T, Fuxe K, Pernow B, eds. *Progress in brain research*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers BV, 1986 : 71-8.
54. Kavaliers M, Podesta RB, Hirst M, Young B. Evidence for the activation of the endogenous opiate system in hamsters infected with human blood flukes *Schistosoma mansoni*. *Life Sci* 1984 ; 35 : 2365-73.
55. Kavaliers M, Hirst M. Slugs and snails, and opiate tales: opioids and feeding behavior in invertebrates. *Federation Proc* 1987 ; 46 : 178-82.
56. Verwaerde C, Auriault C, Neyrinck JL, Capron A. Properties of serine proteases of *Schistosoma mansoni* schistosomula involved in the regulation of IgE synthesis. *Scand J Immunol* 1988 ; 27 : 17-24.

cet égard, une situation exemplaire de communication interspécifique par l'intégration dans la messagerie parasitaire de signaux communs aussi bien aux hôtes invertébrés qu'aux hôtes vertébrés. La signification précise de ces signaux pour la physiologie du parasite nous est encore largement inconnue. Tout au plus, peut-on supposer que certains neuropeptides pourraient être impliqués dans l'étonnante capacité migratoire des schistosomes chez leur hôte définitif, et la topographie précise de leur habitat vasculaire.

Les conséquences pour l'hôte peuvent être mieux appréhendées. L'un des effets possibles de la libération d'opiacés par les schistosomes pourrait être leur participation dans des comportements de l'hôte réglés par des opiacés. Il est intéressant à cet égard de rappeler certaines observations démontrant que le seuil de douleur est plus élevé chez les animaux infectés par les schistosomes [54]. Cette analgésie est associée à des modifications du comportement locomoteur des animaux qui peuvent être reproduites par des injections périphériques d'agonistes des opiacés [55]. Mais ce sont, en fait les interférences de cette messagerie parasitaire avec le système immunitaire de l'hôte qui apparaissent les plus claires. Nous avons, en particulier, pu démontrer que l'ACTH des schistosomes peut être libérée par les vers adultes et convertie par l'endopeptidase neutre 24-11 de l'hôte en α MSH, dotée de propriétés immunosuppressives [50]. L'une des caractéristiques majeures de nombreuses infections parasitaires est la polarisation préférentielle de la production de cytokines vers un profil déterminé. L'infection par schistosomes est marquée à la phase chronique, dans toutes les espèces animales y compris l'homme, par une polarisation de la réponse immunitaire de type Th2, caractérisée par une production élevée d'IL4, IL5, IL10 s'exprimant chez l'hôte infecté par une hyperéosinophilie proverbiale, et l'augmentation importante de la production d'IgE et d'IgA, et de certains isotypes d'IgG.

Bien que les bases moléculaires de l'induction de cette polarisation ne soient encore que très partiellement connues, il est maintenant clair que

divers facteurs d'origine parasitaire, enzymes [56], oligosaccharides [13], neuropeptides [49], peuvent concourir à l'orientation préférentielle de cette réponse. Il convient, à cet égard, de rappeler que le rôle immunorégulateur de l'ACTH et de l' α MSH est désormais bien établi. Ces deux molécules inhibent la synthèse d'interféron- γ et l'implication de l'ACTH dans la régulation de la synthèse d'IgE a été récemment démontrée. De même, les propriétés immunomodulatrices de la β -endorphine et de la Met-enképhaline, dont nous avons démontré la production par les schistosomes [49, 51], rendent-elles compte de manière cohérente de diverses modalités de la réponse immunitaire observée dans la schistosomiase.

Le langage très diversifié des parasites, dont il n'a été donné ici que quelques exemples, indique bien comment la coévolution des parasites et de leurs hôtes a permis de doter, au cours de l'évolution, la relation hôte-parasite d'un véritable dialogue bidirectionnel parfaitement adapté à la messagerie qui gouverne la régulation des grands systèmes biologiques de l'hôte. Bien que les bases moléculaires de ce dialogue ne soient encore qu'à une phase très préliminaire de leur étude, la multiplicité des stratégies utilisées par les parasites et leur extrême précision adaptative contribuent d'ores et déjà à faire du parasitisme un modèle exemplaire de sociologie cellulaire ■

TIRÉS À PART

A. Capron.

Summary

Molecular language of parasites

The host-parasite relationship is governed by a complex network of interactions resulting in a subtle balance between host-defense mechanisms and survival strategies mounted by parasites. In response to the selection pressures imposed by adaptation requirements, both parasites and hosts have had to make significant genetic adjustments. Apart from neo-Darwinism selection, several additional mechanisms can be invoked to account for such adjustments.

Molecular mimicry, a concept developed in the early 1960's, is based on several reports of the presence of host antigens on or in parasites. For instance, schistosomes share antigenic determinants both with their intermediate and definitive hosts. The reduction of antigenic disparity between host and parasite could contribute to a state of host tolerance which allows parasite survival. In some cases, it is likely that host-like molecules identified in parasites were passively acquired, but evidence of the genetic capacity of parasites to produce host-like molecules have now been put forward. Such homology represents either conservation during the evolution of metazoan animals or more recent adaptive change consecutive to selective pressure. Recent work on the characterization of several invertebrate tropomyosins indicate that in this case mimicry is superimposed upon molecular conservation. The direct incorporation of host genetic material in the parasite genome represents an other alternative. Likely candidates for effecting transfer of genetic information between hosts and parasites are the retroviruses and such exchange opens up the possibility of more rapid evolution.

Capture of host signals : as a consequence of their ability to acquire host molecules, parasites use host signals for their growth and differentiation. IL-2, IL-3 and GM-CSF are growth factors for different species of *Leishmania* while TNF- α is a powerful stimulus for the reproduc-

tion of schistosomes. The use of host signals such as cytokines, growth factors and neuropeptides by parasites implies the presence of binding structures on their surface. Parasites can also exert a direct regulatory effect on host cytokine production and these recent reports bring new arguments in favor of a co-evolution of parasites and host cytokine responses.

Lures of communication : one of the most fascinating parasite strategies to avoid host immune response leads in the release of immunomodulating substances. Immunosuppressive substances or polyclonal activators have been described in several models. Unfortunately, most of these factors are poorly characterised at the molecular level. An other tactic has been developed by helminth parasites, that acts by modulating immune effector mechanisms.

Integrated language of parasites : during the last years, evidence has been presented that the nervous and particularly neuroendocrine system communicates with the immune system through a bidirectional dialogue calling out cytokines, biogenic amines and neuropeptides. Considering the immunomodulatory properties of proopiomelanocortin (POMC)-derived peptides and their phylogenetic conservation, we have postulated their existence in schistosomes. In fact, schistosomes produce significant quantities of β -endorphin, adrenocorticotropin and melanocyte stimulating hormone which have immunosuppressive properties on the immune system of both intermediate and definitive hosts. The demonstration of a complete POMC system in parasites supports the hypothesis of a common origin of messengers of cellular communications in vertebrate and invertebrates. It remains to determine the effects of such common signals both on the physiology of the parasite and of the host. As shown by examples mentioned here, parasite language resulting from the co-evolution of parasites and their hosts represents by its diversity and fitness a remarkable model of cellular sociology.