

Arche de Noé immunologique

Le système immunitaire des poissons téléostéens

Jean-Pierre Levrud, Pierre Boudinot

► Les Téléostéens, branche moderne des poissons osseux, représentent la plus riche des classes de vertébrés avec plus de 20 000 espèces dont la diversité a permis des adaptations à tous les milieux aquatiques. La position basale des poissons dans l'arbre généalogique des vertébrés leur confère un vif intérêt pour des approches comparatives génomiques et fonctionnelles, en particulier celles des systèmes immunitaires. Bien que l'évolution rapide des protéines impliquées dans les réponses immunitaires et l'histoire tumultueuse des génomes des poissons compliquent l'identification de gènes orthologues, ces études ont démontré que les constituants essentiels du système immunitaire des mammifères (macrophages, lymphocytes B et T dont les récepteurs sont obtenus par recombinaison V(D)J, CMH (complexe majeur d'histocompatibilité), cytokines, voie interféron...) sont retrouvés chez les poissons. La découverte de mécanismes immunitaires fondamentaux chez les poissons révèle ainsi le répertoire primordial des vertébrés ; de plus, certaines adaptations spécifiques illustrent comment, lors de sa radiation adaptative, un groupe peut innover à partir des ressources génomiques disponibles pour répondre aux contraintes physiologiques particulières rencontrées. ◀



J.P. Levrud : Unité Macrophages et Développement de l'Immunité, Institut Pasteur, CNRS URA2578, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France.
jean-pierre.levrud@pasteur.fr
 P. Boudinot : Unité Virologie et Immunologie Moléculaires, INRA, Domaine de Vilvert, Jouy-en-Josas, France.

Relations phylogénétiques

Nos connaissances de l'immunité des poissons proviennent de l'étude d'espèces assez diverses. Un certain nombre fait l'objet d'études immunologiques depuis plusieurs décennies, dont la truite et le saumon, la dorade, la carpe, le poisson-chat, le poisson rouge... (les noms scientifiques correspondants ainsi que les dénominations anglo-saxonnes sont listés sur la *Figure 1*). Plus récemment, deux espèces « modèles » en biologie du développement se sont ajoutées à cette liste : le danio zébré et le medaka. Par ailleurs, le séquençage du génome d'autres poissons comme le tétraodon, le fugu ou l'épinoche a contribué à l'identification de gènes du système immunitaire. Mais il serait imprudent de mettre tous ces poissons dans un même filet, en généralisant sans précaution les connaissances immunologiques acquises à partir de l'étude d'un seul d'entre eux. En effet, la classe des téléostéens, qui regroupe à elle seule la moitié des espèces de vertébrés décrites, est hautement diversifiée et au moins aussi ancienne que celle des mammifères. Une truite et une carpe sont bien plus éloignées, en termes de temps évolutif, que ne le sont un être humain et une souris. De plus, l'apparence morphologique est souvent mal

L'étude du système immunitaire des poissons possède une longue histoire, motivée par son intérêt économique lorsqu'elle s'applique à l'aquaculture et par l'éclairage qu'elle apporte sur l'évolution de nos mécanismes de défenses. Nous ferons dans cette revue un point sur les connaissances actuelles sur l'immunité des poissons et sur les similitudes et divergences de ce processus chez les poissons et les mammifères. Nous nous limiterons au groupe des poissons « modernes », les téléostéens, qui inclut la presque totalité des poissons osseux.

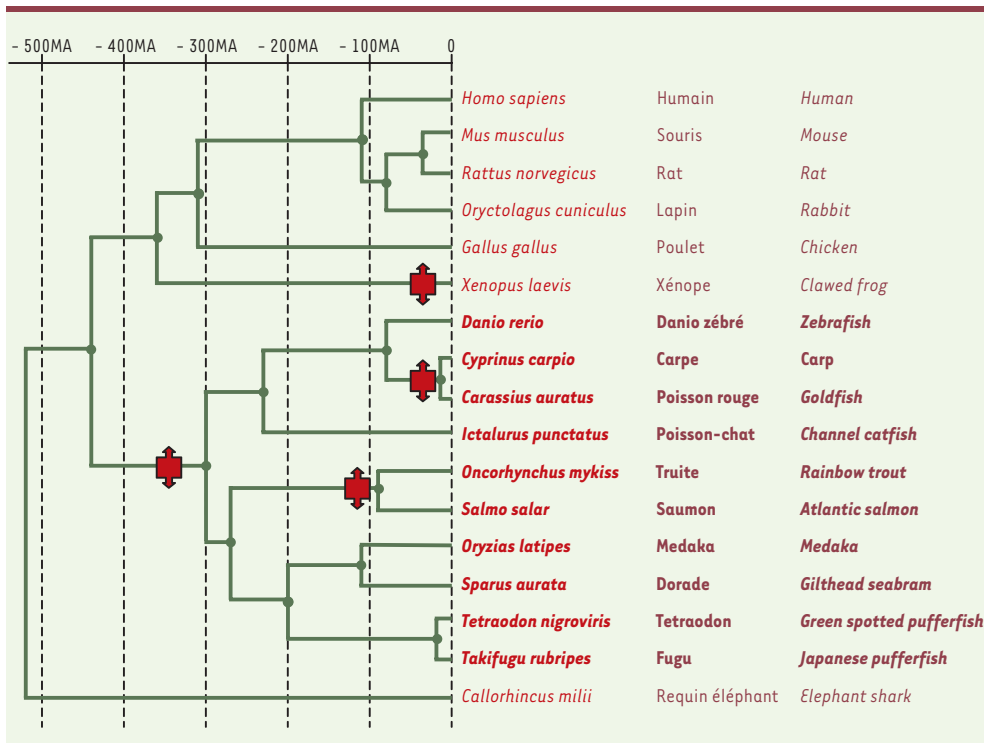


Figure 1. Relations phylogénétiques et distances évolutives des principales espèces de poissons téléostéens considérées ici, en relation avec les autres groupes de vertébrés. Les téléostéens sont indiqués en gras. Les temps de divergence ont été tirés de www.timetree.net pour les tétrapodes, et représentent une moyenne des valeurs de la littérature pour les téléostéens, souvent assez divergentes (le lecteur intéressé par la question pourra se référer aux articles suivants: PMID: 9582070, 12832638, 15575976, 16476526, 16752215, 16919973, 17476768). Le carré avec double flèche représente un événement de duplication du génome (ref: PMID: 12832638, 14757817, 19014685).

corrélée avec les relations phylogénétiques : ainsi, un observateur naïf comparant un danio, un medaka et un fugu ne risque pas de deviner leur relation de parenté. La *Figure 1* résume le consensus actuel sur les relations phylogénétiques de quelques espèces considérées dans cette revue.

Particularités anatomiques

L'anatomie du système lymphoïde des téléostéens présente quelques différences notables avec celle des mammifères (revue dans [1]) (*Figure 2*). Les poissons ne possèdent pas de moelle osseuse ; c'est dans les reins, entre les tubules, que se loge le tissu hématopoïétique des adultes. Les poissons possèdent deux reins non symétriques : un rein pronéphrique antérieur situé derrière la tête, et un rein métanéphrique moyen accolé à la face ventrale de la colonne vertébrale. La présence de cellules souches hématopoïétiques définitives dans les deux reins (et leur absence dans la rate) a été démontrée sans ambiguïté par des expériences de reconstitution à long terme [2]. Comme la moelle osseuse des mammifères, les reins des poissons produisent tous les types de leucocytes, à l'exception des lymphocytes T, produits dans le thymus. Toutefois, à l'inverse de ce qui se produit chez les tétrapodes, les ébauches bilatérales formées à partir du 3^e arc branchial ne convergent pas et les adultes conservent donc deux thymus situés sur les côtés de la tête, sous la partie haute des opercules.

Le système lymphoïde secondaire est plus sommaire que celui des mammifères. Les poissons possèdent bien un système élaboré de canaux lymphatiques drainant les tissus superficiels [3], mais ils n'ont pas de

ganglions lymphatiques. Ils possèdent une rate, d'organisation interne simple, qui filtre le sang et dans laquelle se déroulent les différentes étapes des réponses immunitaires contre les antigènes circulants. Les reins jouent également le rôle d'organes lymphoïdes secondaires ; avec la rate, ce sont les sites principaux de production d'anticorps circulants et de localisation de lymphocytes T spécifiques. Ces organes ne contiennent pas de centres germinatifs (sites de prolifération lymphoïde B chez les mammifères, où se déroulent la commutation isotypique et l'hypermutation somatique des Ig). Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses sont bien développés mais moins organisés que ceux des mammifères ; ainsi, il n'y a pas l'équivalent des plaques de Peyer intestinales chez les poissons. Il faut également noter l'abondance des leucocytes présents dans l'épithélium intestinal, la peau et les branchies. Le compartiment immunitaire muqueux des poissons est souvent présenté comme indépendant du compartiment central, mais ce point reste controversé [4].

Le mode de vie aquatique des poissons impose bien sûr certaines spécialisations anatomiques, concernant notamment la peau, les branchies, et les organes sensoriels. La forte exposition de ces organes au milieu ambiant et à ses nombreux microbes implique des barrières renforcées, au premier rang desquelles on peut citer l'abondante production par la peau des poissons d'un mucus riche en molécules antimicrobiennes [5].

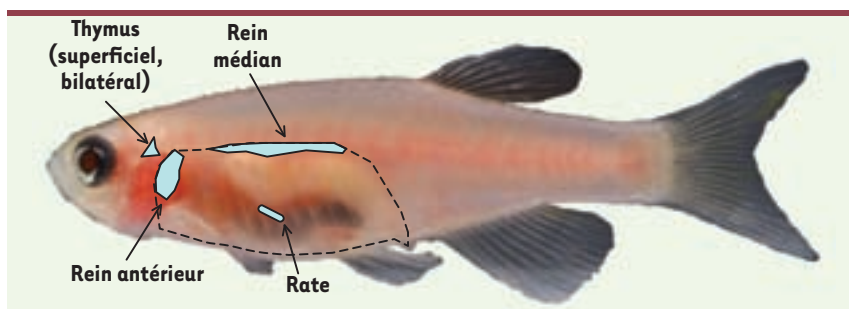


Figure 2. Emplacement des principaux organes lymphoïdes d'un téléostéen. La courbe en pointillé délimite la cavité abdominale qui renferme également les gonades, l'intestin, le foie, le pancréas, la vessie natatoire et le cœur. La photo représente un danio zébré mutant, dépourvu de pigments noirs et argentés.

Populations de leucocytes

Les grandes catégories de cellules immunitaires des poissons sont proches de celles que l'on décrit chez les mammifères, au niveau morphologique comme fonctionnel (revue dans [6]). On trouve l'équivalent des monocytes/macrophages, des polynucléaires neutrophiles, des polynucléaires éosinophiles, des mastocytes, des lymphocytes T, des lymphocytes B, des cellules *natural killer* (NK). La présence de cellules dendritiques spécialisées dans la présentation de l'antigène reste encore à établir, de même que celle de cellules spécialisées dans la sécrétion d'interféron (IFN).

Les lymphocytes T et B sont présents chez tous les vertébrés (à l'exception des agnathes) [38]. La présence de ces lymphocytes va de pair avec l'apparition des enzymes RAG1 (*recombination activating gene*) et RAG2 [7], indispensables à la recombinaison des gènes V(D) chez les mammifères. L'absence de réarrangement des gènes du TCR (*T cell receptor*) ou de ceux codant les immunoglobulines (Ig) chez des danios zébrés dont le gène *rag1* est muté a d'ailleurs été démontrée récemment [8]. Ces danios mutants s'élèvent relativement aisément en animalerie de laboratoire, corroborant l'opinion commune que l'immunité adaptative joue un rôle moins important chez les poissons que chez les mammifères. Le bras inné de l'immunité des poissons est de plus beaucoup moins sensible aux écarts de température chez ces animaux à sang froid.

Les sous-populations de lymphocytes T restent mal caractérisées, mais une distinction entre cellules « auxiliaires » et « cytotoxiques » est présumée, en accord avec l'existence de gènes codant pour des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I et II, et de gènes correspondant à ceux qui codent pour CD4 et CD8 (voir ci-après). Par ailleurs, la présence de 4 types de chaînes de TCR implique la présence de lymphocytes $T\alpha\beta$ et $T\gamma\delta$.

Il existe au moins deux sous-populations de lymphocytes B : l'une majoritaire, coexprimant IgM et IgD, et l'autre, une minoritaire, exprimant un autre isotype, désigné comme IgT ou IgZ suivant les espèces [9, 10]. La commutation isotypique (passage de la synthèse d'une Ig d'un isotype à un autre, sans affecter la spécificité de reconnaissance) n'a jamais été observée chez les poissons. Bien que les gènes d'Ig subissent une hypermutation somatique¹, la maturation d'affinité des Ig reste très modeste, et semble surtout due à la sélection progressive des clones du répertoire initial ayant une meilleure affinité

[11] ; ces mutations joueraient plutôt un rôle de diversification du répertoire initial [12]. Une autre propriété remarquable des lymphocytes B des poissons est leur capacité de phagocyter et dégrader des bactéries [13]. Le macrophage est le type de cellule myéloïde le plus ancien et sa présence chez les téléostéens n'est pas une surprise. Ce sont les principaux phagocytes des poissons, jouant un rôle dans l'élimination des débris cellulaires aussi bien que des pathogènes ; ces deux rôles sont acquis de façon extrêmement précoce au cours du développement embryonnaire [14]. Chez l'adulte, ces cellules dérivent de monocytes circulants.

Les poissons possèdent aussi plusieurs types de granulocytes, avec, au moins, l'équivalent des neutrophiles et des éosinophiles. Ce sont également des phagocytes efficaces, qui s'accumulent rapidement aux sites d'inflammation. Le comportement de certains granulocytes est cependant particulier : une sous-population tissulaire circule en permanence entre les cellules de la plupart des organes en l'absence d'inflammation [15]. On peut présumer qu'ils remplissent une partie des rôles dévolus aux macrophages résidents ; cela s'accorderait bien avec l'expression de molécules du CMH de classe II par des granulocytes acidophiles [16].

Les poissons possèdent également l'équivalent des lymphocytes NK ; leurs relations exactes avec les cellules qualifiées de NCC (*non-specific cytotoxic cells*) ne sont pas encore parfaitement claires. De nombreux récepteurs potentiels ont été identifiés ; la superfamille des NITR (*novel immune-type receptors*) en constitue l'exemple le plus convaincant [17].

Gènes du système immunitaire

L'explosion récente des données de séquençage a permis l'identification chez les poissons de nombreux homologues de gènes impliqués dans l'immunité des mammifères, mais deux points doivent être gardés à l'esprit. Premièrement, la plupart de ces séquences évoluent beaucoup plus rapidement que les autres gènes de l'organisme, et les relations sont donc souvent entachées d'incertitude. Deuxièmement, le nombre de gènes est

¹ Ces mutations introduisent au hasard des mutations ponctuelles dans les régions variables des gènes d'Ig, qui chez l'homme accroissent l'affinité du récepteur antigénique.

souvent différent, en particulier du fait de la duplication du génome survenue à la base de l'arbre des téléostéens [18] et de nouveau, plus récemment, dans certaines branches (Figure 1). Cela explique la présence fréquente chez un téléostéen de plusieurs paralogues d'un gène humain – ce qui n'est pas une règle pour autant, les duplications étant suivies de pertes de gènes.

CMH

Comme indiqué plus haut, les téléostéens possèdent des molécules classiques du CMH de classe I et de classe II, polymorphes. Contrairement à ce qui est connu chez les tétrapodes ou les poissons cartilagineux, les loci de classe I et de classe II sont situés sur des chromosomes différents et il serait donc plus juste de nommer ces récepteurs « protéines majeures d'histocompatibilité » (MH) plutôt que CMH. Les poissons possèdent de plus de nombreuses protéines MH non classiques, dont la fonction est inconnue, mais dont certaines sont polymorphes. Ce polymorphisme concerne d'autres gènes impliqués dans la présentation de l'antigène, comme le transporteur de peptides TAP2 ; le mécanisme de la présentation antigénique chez les téléostéens pourrait offrir une complexité inattendue [19].

Complément

Le système du complément des poissons est particulièrement développé. L'ensemble des facteurs sont retrouvés, très fréquemment en tant que paralogues multiples, avec des variations structurales significatives et des profils d'expression divergents [20]. Cela suggère que le répertoire des pathogènes reconnus par le complément des poissons est plus large que celui des mammifères.

Marqueurs de surface

Les marqueurs de surface qui régissent les interactions entre cellules et servent de récepteurs pour de multiples composés sont des acteurs clés d'un système immunitaire. Les CD (pour *cluster of differentiation*) définis chez l'homme et la souris regroupent les plus importants de ces marqueurs. De nombreux CD existent aussi chez les poissons (Tableau 1), mais souvent avec des caractéristiques assez différentes qui suggèrent que leurs fonctions ne sont pas strictement équivalentes. Ainsi, deux gènes homologues du *cd4* des mammifères sont généralement présents chez les téléostéens. Les différences peuvent aussi concerner les motifs clés des récepteurs : un gène *cd8 α* identifié chez la truite ne comporte pas de site classique d'attachement de la kinase p56lck. De même, les régions intracellulaires des molécules CD28 et CTLA4 des poissons ne présentent pas tous les motifs de signalisation de leurs homologues mammaliens. Ces protéines constituent sans doute néanmoins d'excellents marqueurs de populations cellulaires, mais peu d'anticorps monoclonaux sont disponibles à ce jour.

Parmi les récepteurs de surface impliqués dans la reconnaissance innée des pathogènes, les TLR (*toll-like receptors*) jouent un rôle essentiel. Les différentes classes de TLR sont retrouvées chez les poissons et leur fonction est probablement très conservée [21] ; quelques TLR semblent cependant spécifiques des poissons [22].

Cytokines

Toutes les familles de cytokines sont présentes chez les téléostéens. Les séquences primaires sont souvent peu conservées, mais la conservation de l'organisation exon-intron, ainsi que d'éventuelles synténies, renforcent les prédictions [23]. Il y a cependant peu de données fonctionnelles.

Parmi les cytokines hélicales de classe I, on trouve chez les poissons des homologues des IL (interleukines)-2, -3, -6, -11 (deux membres chez plusieurs poissons), -12 (deux IL12 p35 ont été retrouvées chez le tétraodon, et au moins trois IL-12 p40 chez la carpe), -15, -21, et du G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) [24]. La famille des cytokines hélicales de classe II comprend les IFN (discutés ci-après), mais aussi les IL-10, -19, -20, -22, -24 et -26 ; un orthologue clair de l'IL-10 est présent chez tous les poissons, ainsi que plusieurs autres membres de la famille dont l'orthologie reste à clarifier [25]. Les principaux membres de la famille de l'IL-1 (IL-1 α , -1 β , -18) existent également [26]. Une très grande diversité de chimiokines a été identifiée [27]. Enfin, plusieurs homologues du TNF α (*tumor necrosis factor*) et du TGF β (*transforming growth factor*) sont également présents.

Des homologues des récepteurs (dont l'orthologie est la plupart de temps difficile à établir, en l'absence de test fonctionnel) et des molécules de signalisation en aval de ceux-ci sont aussi retrouvés [24, 25].

Interférons et réponse antivirale

Les maladies virales ont un impact important en aquaculture et ont motivé très tôt l'étude des mécanismes de défense antivirale chez les poissons d'élevage. L'induction d'un médiateur présentant les propriétés d'un IFN est connue chez la truite depuis les années 1970 [28] mais les premières séquences d'IFN viro-induites ne furent publiées qu'en 2003 [29]. La plupart des poissons possèdent plusieurs gènes d'IFN (jusqu'à onze chez le saumon [30]), rappelant la diversité des IFN- α des mammifères. Ces interférons viro-induits possèdent l'activité typique des IFN de type I des mammifères, des profils d'induction semblables et une certaine similitude de séquence. Cependant, alors que les IFN de type I des mammifères sont codés par un seul exon, les gènes codant ces IFN de poisson possèdent 5 exons. Cela, et la structure de leur récepteur, identifié fonctionnellement [31], les rapprochent des IFN de type III.

Les affinités des IFN de type II sont plus évidentes. Un orthologue clair de l'IFN- γ des mammifères a été identifié d'abord chez le fugu [32] puis chez d'autres espèces.

CD	Homologue chez les poissons	Profil d'expression des homologues identifiés chez les poissons	Caractérisation fonctionnelle chez les poissons	Références
CD1	Présent dans le CMH primordial ?	-	-	PMID : 15939887
CD2	Présent dans les séquences génomiques (GenelD pour le danio : 100149625)	-	-	-
CD3	gamma/delta/zeta epsilonVar1 & 2	Lymphocytes IgM-	Présence de motifs ITAM	PMID : 12955357 PMID : 15756549 PMID : 17532043
CD4	2 gènes CD4 près d'un autre gène de la famille CD4, LAG3	Lymphocytes IgM-	motif CXC interaction CD4/p56LCK Pas de preuve directe de l'activité co-stimulatrice	PMID : 16951357 PMID : 16337483 PMID : 18337562
CD5	Non retrouvé à ce jour	-	-	-
CD8	Les deux gènes CD8 α et CD8 β ont des homologues chez les poissons	Organes lymphoïdes ; les CD8 α ⁺ expriment CD8 β , mais pas CD4 ou IgL. Des monocytes seraient aussi CD8 α ⁺ mais CD8 β ⁻	Pas de preuve directe de l'activité co-stimulatrice CD8 α ne possède pas de motif classique de liaison à p56lck	PMID : 10706703 PMID : 15829311 PMID : 18262266
CD9	1 ou 2 (chez le danio : NP_956846, NP_997784)	Majorité des tissus sauf le foie		PMID : 12439625
CD14 (récepteur du LPS)	Semble absent chez les poissons	-	-	PMID : 19201835
CD16/32/64 (récepteurs du fragment Fc des Ig)	Des FcR ont été identifiés chez différentes espèces de poissons, dont un soluble	Leucocytes IgM- et granulocytes chez le poisson-chat (FcR soluble) Lignées lymphoïdes et myéloïdes chez le danio	La fixation aux IgM a été démontrée pour le FcR soluble	PMID : 16888012 PMID : 17719728
CD18 (chaîne β 2 des intégrines)	1	Rein antérieur, lignée macrophage-like	-	PMID : 16716617 PMID : 16716617
CD25 (chaîne β du récepteur IL-2)	Non retrouvé à ce jour	-	-	-
CD28	1	Organes lymphoïdes, constitutif	Motif de liaison à B7, motif d'activation dans la région IC, activité stimulatrice validée	PMID : 16547256 PMID : 16928399 PMID : 16547228
CD40	1	Expression prédominante dans les organes lymphoïdes, inductible par les esters de phorbol et le LPS	Motif CD40L et riche en cystéine, conservé	PMID : 16189669
CD45 (antigène pan leucocytaire)	1	Pan-leucocytaire	Structure exon/intron conservée	PMID : 10970098 PMID : 18417622
CD152/CTLA4	1	Organes lymphoïdes, inductible par la PHA et l'infection virale	Motif de liaison à B7, pas de motif Y dans la région IC	PMID : 16547256 PMID : 16928399 PMID : 16547228

Tableau 1. Ce que l'on connaît des homologues d'une sélection de protéines classées en CD (cluster de différenciation) chez les poissons. PHA : phytohématagglutinine ; LPS : lipopolysaccharide ; LAG3 : *lymphocyte activation gene-3*.

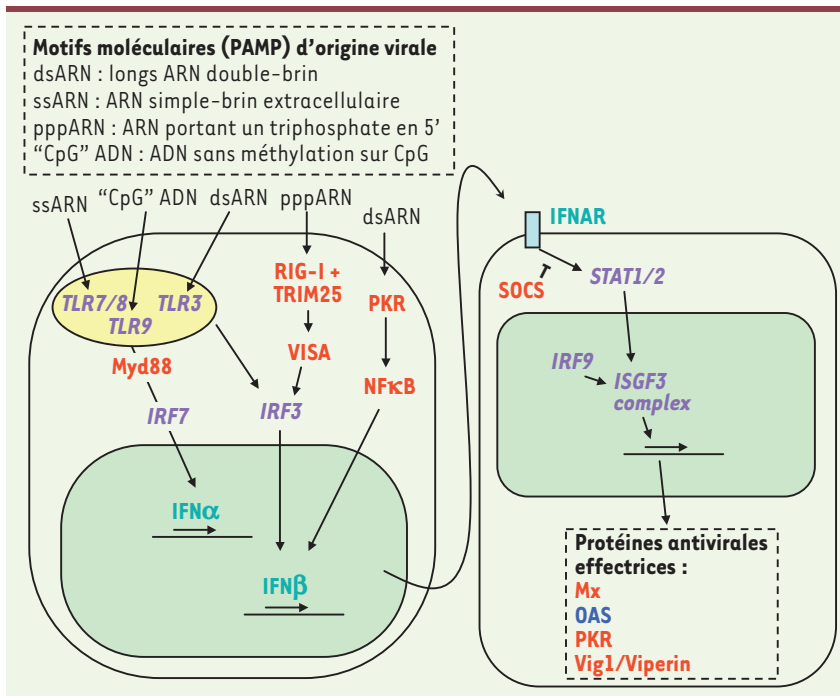


Figure 3. Représentation schématique des voies d'induction de défense antivirale. Les protéines possédant un orthologue équivalent fonctionnel chez les poissons sont en rouge ; celles qui ont des homologues multiples dont les fonctions sont potentiellement équivalentes sont en italique et violet ; celles dont l'équivalent fonctionnel est identifié et n'est pas l'orthologue sont en vert souligné ; celles enfin qui n'ont pas d'équivalent connu chez les poissons sont en bleu. Abréviations non indiquées dans le texte : RIG : *retinoic acid inducible gene* ; PKR : *double-stranded RNA-dependent protein kinase* ; VISA : *virus-induced signalling adapter* ; IRF : *interferon regulatory factor* ; SOCS : *suppressor of cytokine signaling* ; STAT : *signal transducer and activator of transcription* ; ISGF : *interferon-stimulated gene factor* ; TLR : *Toll-like receptor* ; PAMP : *pathogen-associated molecular patterns* (modifié d'après Haller *et al.* [33]).

Avant même l'identification des IFN de poissons, différentes approches avaient établi que le système de défense antiviral inné était conservé et actif chez les poissons. L'état actuel de nos connaissances est schématisé sur la *Figure 3* (modifiée d'après [33]). Le premier gène Mx a été identifié dès 1989 chez la truite [34], bientôt suivi par deux autres membres ; toutefois, leur activité antivirale n'est pas aussi significative qu'elle l'est chez les mammifères. Des séquences ISRE (*IFN stimulating response element*) typiques des promoteurs des gènes induits par l'IFN chez les mammifères sont retrouvées aussi chez les poissons [35]. Différents IRF ont été identifiés, de même que la protéine kinase R (PKR), mais pas l'oligoadénylate 2'-5' synthétase (OAS) [39]. La recherche systématique de gènes induits par les rhabdovirus chez la truite a également conduit à l'identification de nouveaux gènes, tels que *vig-1* (ou *viperin/cig-5/rsad2*) [36], très conservé des poissons aux mammifères, dont le produit présente une activité antivirale. Parmi les nouveaux gènes induits par l'infection virale et l'IFN, nous avons aussi identifié une famille considérable de protéines TRIM (*tripartite motif*), spécifique des téléostéens, et qui a subi des épisodes d'expansion et de diversification indépendants chez différentes espèces, suggérant une reconnaissance et une sélection par des pathogènes [37]. En conclusion, le fonctionnement d'ensemble du système immunitaire des poissons est très semblable à celui des mammifères, au point que l'étude des pathologies infectieuses des poissons peut présenter un réel intérêt pour la compréhension de certaines maladies humaines. Toutefois, lorsque l'on analyse les gènes, les affinités évolutives sont souvent complexes. ♦

SUMMARY

The immune system of teleost fish

Teleosts, the modern branch of bony fishes, make up the richest group among Vertebrates with more than 20.000 species displaying considerable diversity and found in all aquatic biota. The basal position of fish

in vertebrate phylogeny makes them very attractive for genomic and functional comparative studies, especially of the immune system. Although the rapid evolution of proteins involved in immunity and the tumultuous history of fish genomes often obscure the identification of orthologous genes, these studies have demonstrated that the essential components of the mammalian immune system (macrophages, B and T lymphocytes whose receptors undergo V(D) recombination, MHC, CD, cytokines, interferon pathway...) are present in fish. The discovery of fundamental immune mechanisms in fish uncovers the primordial vertebrate immune repertoire ; while some unique adaptations also illustrate how a group undergoing adaptive radiation may innovate, drawing on the available genomic resources, in response to specific constraints. ♦

GLOSSAIRE

Radiation adaptative : évolution à partir d'un ancêtre commun d'une variété d'espèces occupant des niches écologiques diversifiées.

RÉFÉRENCES

- Manning, MJ. Fishes, in Immunology. A comparative approach, R. Turner, Editor. 1994, John Wiley & Sons: Chichester. p. 69-100.
- Kobayashi I, Kuniyoshi S, Saito K, *et al.* Long-term hematopoietic reconstitution by transplantation of kidney hematopoietic stem cells in lethally irradiated clonal gijbuna crucian carp (*Carassius auratus langsdorffii*). *Dev Comp Immunol* 2008 ; 32 : 957-65.



3. Yaniv K, Isogai S, Castranova D, *et al.* Live imaging of lymphatic development in the zebrafish. *Nat Med* 2006 ; 12 : 711-6.
4. Bernard D, Riteau B, Hansen JD, *et al.* Phenotypic and functional similarity of gut intraepithelial and systemic T cells in a teleost fish. *J Immunol* 2006 ; 176 : 3942-9.
5. Subramanian S, MacKinnon SL, Ross NW. A comparative study on innate immune parameters in the epidermal mucus of various fish species. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochem Mol Biol* 2007 ; 148 : 256-63.
6. Miller N, Wilson M, Bengtén E, *et al.* Functional and molecular characterization of teleost leukocytes. *Immunol Rev* 1998 ; 166 : 187-97.
7. Bleyzac P, Exbrayat JM, Fellah JS. Emergence d'un système immunitaire adapté. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 210-5.
8. Wienholds E, Schulte-Merker S, Walderich B, Plasterk RH. Target-selected inactivation of the zebrafish *rag1* gene. *Science* 2002 ; 297 : 99-102.
9. Danilova N, Bussmann J, Jekosch K, Steiner LA. The immunoglobulin heavy-chain locus in zebrafish: identification and expression of a previously unknown isotype, immunoglobulin Z. *Nat Immunol* 2005 ; 6 : 295-302.
10. Hansen JD, Landis ED, Phillips RB. Discovery of a unique Ig heavy-chain isotype (IgT) in rainbow trout: Implications for a distinctive B cell developmental pathway in teleost fish. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005 ; 102 : 6919-24.
11. Kaattari SL, Zhang HL, Khor IW, Kaattari IM, Shapiro DA. Affinity maturation in trout: clonal dominance of high affinity antibodies late in the immune response. *Dev Comp Immunol* 2002 ; 26 : 191-200.
12. Yang F, Waldbieser GC, Lobb CJ. The nucleotide targets of somatic mutation and the role of selection in immunoglobulin heavy chains of a teleost fish. *J Immunol* 2006 ; 176 : 1655-67.
13. Li J, Barreda DR, Zhang YA, *et al.* B lymphocytes from early vertebrates have potent phagocytic and microbicidal activities. *Nat Immunol* 2006 ; 7 : 1116-24.
14. Herbomel P, B. Thisse, and C. Thisse. Ontogeny and behaviour of early macrophages in the zebrafish embryo. *Development* 1999 ; 126 : 3735-45.
15. Le Guyader D, Redd MJ, Colucci-Guyon E, *et al.* Origins and unconventional behavior of neutrophils in developing zebrafish. *Blood* 2008 ; 111.
16. Cuesta A, Angeles Esteban M, Meseguer J. Cloning, distribution and up-regulation of the teleost fish MHC class II alpha suggests a role for granulocytes as antigen-presenting cells. *Mol Immunol* 2006 ; 43 : 1275-85.
17. Yoder JA. Investigating the morphology, function and genetics of cytotoxic cells in bony fish. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004 ; 138 : 271-80.
18. Vandepoele K, De Vos W, Taylor JS, *et al.* Major events in the genome evolution of vertebrates: paralogous age and size differ considerably between ray-finned fishes and land vertebrates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 ; 101 : 1638-43.
19. Hansen JD, Strassburger P, Thorgaard GH, Young WP, Du Pasquier L. Expression, linkage, and polymorphism of MHC-related genes in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss*. *J Immunol* 1999 ; 163 : 774-86.
20. Nakao M, Mutsuro J, Nakahara M, Kato Y, Yano T. Expansion of genes encoding complement components in bony fish: biological implications of the complement diversity. *Dev Comp Immunol* 2003 ; 27 : 749-62.
21. Roach JC, Glusman G, Rowen L, *et al.* The evolution of vertebrate Toll-like receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 9577-82.
22. Matsuo A, Oshiumi H, Tsujita T, *et al.* Teleost TLR22 recognizes RNA duplex to induce IFN and protect cells from birnaviruses. *J Immunol* 200 ; 181 : 3474-85.
23. Lutfalla G, Roest Crollius H, Stange-Thomann N, *et al.* Comparative genomic analysis reveals independent expansion of a lineage-specific gene family in vertebrates: the class II cytokine receptors and their ligands in mammals and fish. *BMC Genomics* 2003 ; 4 : 29.
24. Huising MO, Kruiswijk CP, Flik G. Phylogeny and evolution of class-I helical cytokines. *J Endocrinol* 2006 ; 189 : 1-25.
25. Stein C, Caccamo M, Laird G, Leptin M. Conservation and divergence of gene families encoding components of innate immune response systems in zebrafish. *Genome Biol* 2007 ; 8 : R251.
26. Huising MO, Stet RJ, Savelkoul HF, *et al.* The molecular evolution of the interleukin-1 family of cytokines ; IL-18 in teleost fish. *Dev Comp Immunol* 2004 ; 28 : 395-413.
27. Nomiya H, Hieshima K, Osada N, *et al.* Extensive expansion and diversification of the chemokine gene family in zebrafish: Identification of a novel chemokine subfamily CX. *BMC Genomics* 2008 ; 9 : 222.
28. de Kinkelin P, Dorson M. Interferon production in rainbow trout (*Salmo gairdneri*) experimentally infected with Egtved virus. *J Gen Virol* 1973 ; 19 : 125-7.
29. Robertsen B, Bergan V, Røkenes T, Larsen R, Albuquerque A. Atlantic salmon interferon genes: cloning, sequence analysis, expression, and biological activity. *J Interferon Cytokine Res* 2003 ; 23 : 601-12.
30. Sun B, Robertsen B, Wang Z, Liu B. Identification of an Atlantic salmon IFN multigene cluster encoding three IFN subtypes with very different expression properties. *Dev Comp Immunol* 2009 ; 33 : 547-58.
31. Levraud JP, Boudinot P, Colin I, *et al.* Identification of the zebrafish IFN receptor: implications for the origin of the vertebrate IFN system. *J Immunol* 2007 ; 178 : 4385-94.
32. Zou J, Yoshiura Y, Dijkstra JM, *et al.* Identification of an interferon gamma homologue in Fugu, *Takifugu rubripes*. *Fish Shellfish Immunol* 2004 ; 17 : 403-9.
33. Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology* 2006 ; 344 : 119-30.
34. Staeheli P, Yu YX, Grob R, Haller O. A double-stranded RNA-inducible fish gene homologous to the murine influenza virus resistance gene Mx. *Mol Cell Biol* 1989 ; 9 : 3117-21.
35. Boudinot P, Salhi S, Blanco M, Benmansour A. Viral haemorrhagic septicaemia virus induces *vig-2*, a new interferon-responsive gene in rainbow trout. *Fish Shellfish Immunol* 2001 ; 11 : 383-97.
36. Boudinot P, Massin P, Blanco M, Riffault S, Benmansour A. *vig-1*, a new fish gene induced by the rhabdovirus glycoprotein, has a virus-induced homologue in humans and shares motifs with the MoxA family. *J Virol* 1999 ; 73 : 1846-52.
37. van der Aa LM, Levraud JP, Yahmi M, *et al.* A large new subset of TRIM genes highly diversified by duplication and positive selection in teleost fish. *BMC Biology*, 2009. 7: p. 7.
38. DuPasquier L. Diversification des immuno-récepteurs au cours de l'évolution des Métazoaires. *Med Sci* 2009 sous presse.
39. Bisbal C, Salehzada T. RNase L, a crucial mediator of innate immunity and other cell functions. *Med Sci (Paris)* 2008 ; 24 : 859-64.

TIRÉS À PART

J.P. Levraud

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4127-9 212 pages

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **Les cancers du plancher buccal** : 35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

 Par chèque, à l'ordre de **EDK** Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |

**CALL
FOR
ABSTRACTS**

9th European Meeting

ON GLIAL CELLS IN HEALTH AND DISEASE

Abstracts opening January 15th, 2009
deadline May 1st, 2009

The French Glial Cell Club is pleased to announce that abstract submission is now open for the 9th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease, to be hosted in September 8-12, 2009 at Université Descartes, Faculty of Medicine, located in the heart of the Latin Quarter in Paris.

Since they started in 1994, the European Glial Cell meetings have provided an international focus for scientists interested in the biology of glial cells and neuro-glia interactions in health and disease. The 2009 Paris meeting will offer:

- 9 plenary lectures
- 22 symposia
- extensive poster sessions

There will also be a pre-meeting lecture course on GLIAL CELL BIOLOGY AND DISEASE, social events and exhibitions of the latest equipments and reagents to support your research.

For any further informations, please click on www.glialcells2009paris.com

The deadline for abstract submission is: May 1st, 2009.

Looking forward to seeing you in Paris!

Anne Baron-Van Evercooren (chair),
Hervé Chneiweiss (co-chair)
and The French Glial Cell Club.

Paris
September 8-12,
2009

