



# Un parasitoïde utilise un virus pour modifier le comportement de son hôte

**Benjamin Gourbal  
Guillaume Mitta**

IHPE UMR 5244  
Université de Perpignan Via Domitia  
Perpignan, F-66860, France

[benjamin.gourbal@univ-perp.fr](mailto:benjamin.gourbal@univ-perp.fr)

Séminaire UMR CBGP

Montpellier, France, 21 Juin 2016

## INTRODUCTION

---

Interaction hôte/parasite : Chaque partenaire vit dans un équilibre dynamique qui s'installe dans la durée, qualifié d'**interactions durables** (Combes, 1995).

C'est un échange croisé d'informations.

Le **système parasite-hôte** = un **super-organisme** possédant un « **super-génome** ».

Le génome du parasite influence le phénotype de l'hôte.

Le génome de l'hôte influence le phénotype du parasite.

C'est le « **Phénotype étendu** », (Dawkins, 1982)

Ex: **galles d'hyménoptères cynipidés** chez le **chêne** et l'**églantier**.



*Phénotype étendu* du parasite dans l'hôte.

## INTRODUCTION

---

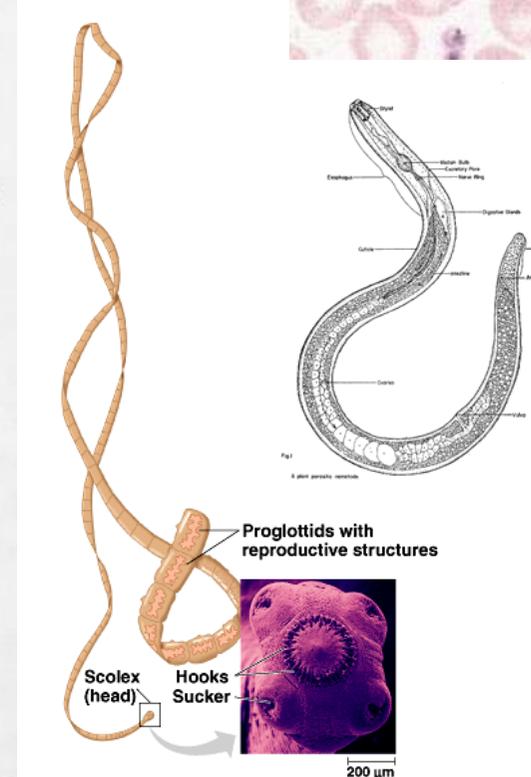
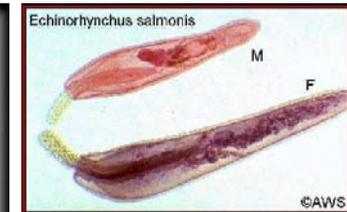
Le **phénotype** regroupe **la morphologie, l'anatomie, la physiologie et les comportements ...**

Les parasites peuvent donc **provoquer des changements morphologiques, anatomiques, physiologiques ou bien comportementaux** chez leurs hôtes.

Des exemples ...

# Exemples de modifications phénotypiques induites par les parasites :

Host <sup>b</sup>	Parasite	Phenotypic effect
<b>Effects on motor activity</b>		
Copepod (E)	Cestode	Increased swimming activity
Cockroach (E)	Acanthocephalan	Reduced running speed
Smelt and eel	Various helminths	Reduced swimming speed
Mouse (E)	Protozoan	Impaired motor performance
Mouse (E)	Nematode	Impaired motor performance
<b>Effects on behaviour</b>		
Snail	Trematode	Altered microhabitat choice
Isopod	Acanthocephalan	Altered microhabitat choice
Mayfly	Nematode	Female behaviour in males
Cockroach (E)	Acanthocephalan	Altered microhabitat choice
Beetle (E)	Cestode	Altered tendency to migrate
Sockeye salmon	Various helminths	Impaired orientation during migration
Bully (fish)	Trematode	Impaired predator evasion
Stickleback	Cestode	Altered vertical distribution
Killifish	Trematode	Decreased tendency to school
Mouse (E)	Nematode	Loss of dominance
Mouse (E)	Nematode	Altered microhabitat choice
Humans (E)	Nematode	Impaired memory
<b>Effects on morphology</b>		
Snail (E)	Trematode	Increased body size
Isopod	Acanthocephalan	Altered body colouration
Midge	Nematode	Males resembling females
Mayfly	Nematode	Males resembling females
Stickleback	Cestode	Altered body colouration
Rat (E)	Cestode	Increased body size



## Dans quel but ?

---

Les **modifications phénotypiques** peuvent constituer des **adaptations favorables** aux parasites.

**Favorisent :**

- l' **exploitation de l' hôte**
- l' **évasion immunitaire**
- la **transmission du parasite**

Ces adaptations favorables en terme de valeur sélective ou *fitness* sont transmises de générations en générations.

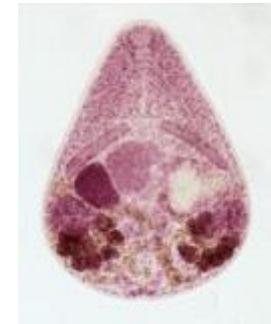
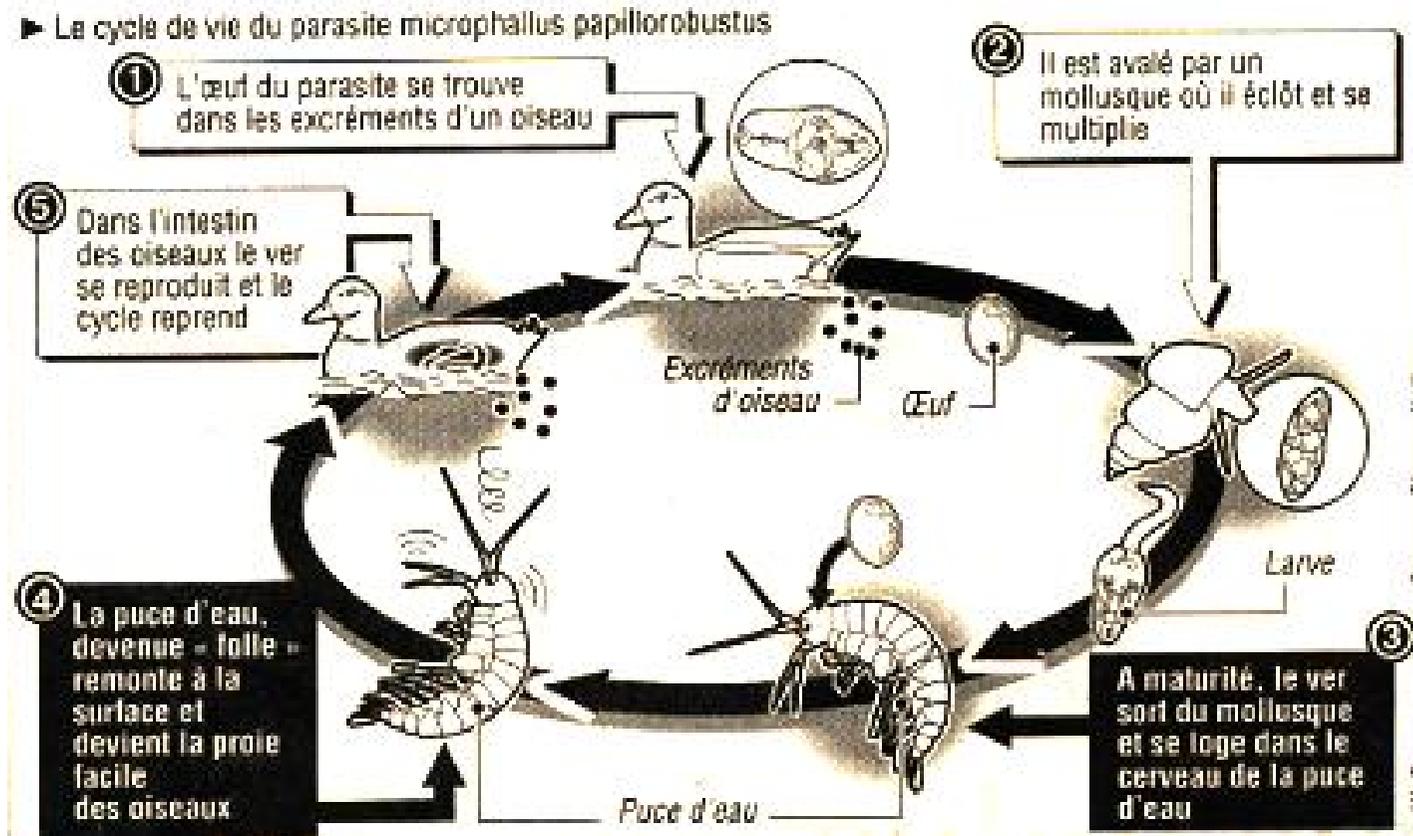
C' est la théorie de la **favorisation** ou de la **manipulation**.

Les **modifications comportementales** sont toujours le résultat d' **interférences du parasite avec la physiologie** de l' hôte.

Chaque fois qu' un **comportement nouveau** d' un hôte apparaît sous l' influence d' un parasite il faut réserver la possibilité que l' extension du phénotype se fasse partiellement ou totalement à **une échelle moléculaire** (Combes, 1995).

# Un exemple : Le gammare Fou. (Helluy S, 1983)

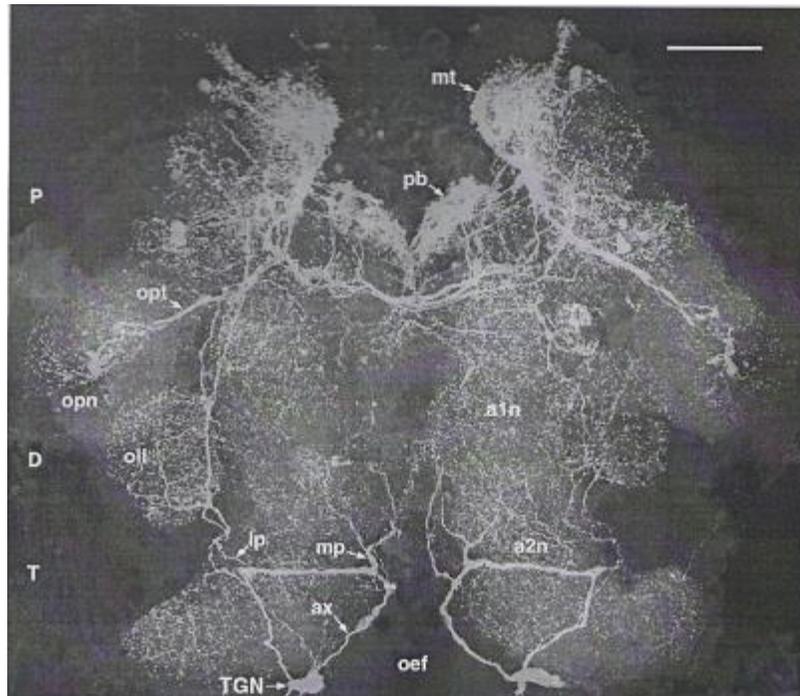
Microphallus papillorobustus (trematode) Gammarus insensibilis (Amphipode)



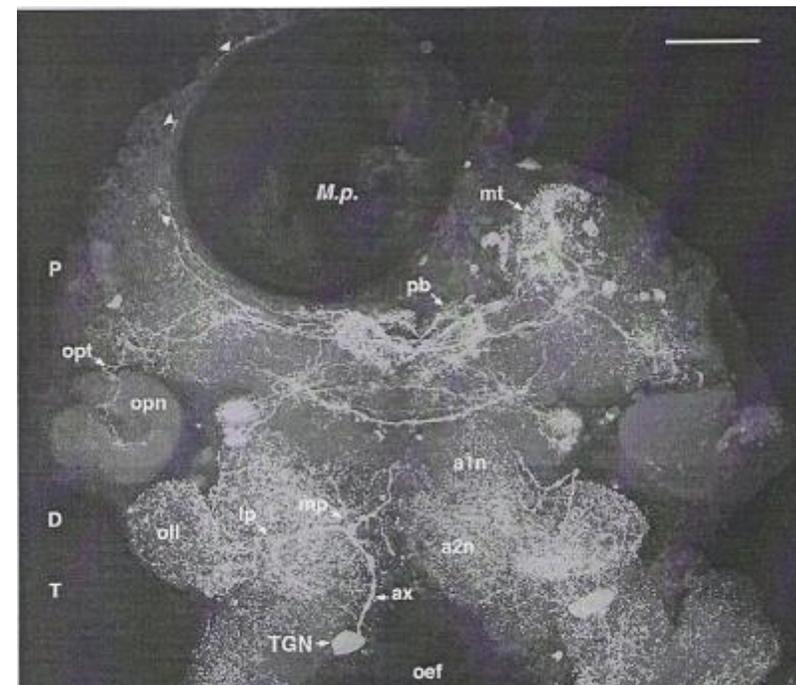
Microphallus adulte

- Phototropisme positif
  - Géotropisme négatif
- Comportement de fuite aberrant
- Prédation facilitée**

## Origine de la manipulation ...



Cerveau animal sain



Parasite enkysté dans le cerveau

- Parasite enkysté dans le protocerebrum.
- Altération de la région optique
- TGN affecté alors que sa position est postérieure
- Baisse de la sérotonine dans des zones bien spécifiques du cerveau
- Sérotonine neurotransmetteur impliqué dans les fonctions cognitives et l'anxiété.

Ce déficit majeur en sérotonine à l'origine des comportements aberrants observés ?

**Conclusion adaptative** : Le parasite modifie le comportement de son hôte intermédiaire afin de favoriser sa transmission à l'hôte définitif. Gain de fitness des manipulateurs d'où comportement sélectionné.

## Adéquation entre modification comportementale et transmission ?

---

Parfois les manipulations comportementales des hôtes ne semblent avoir aucun but de transmission : de nombreux exemples existent.

### ***Eimeria vermiformis* et *Heligmosomoïdes polygyrus* :**

Modification du comportement face à un prédateur, production d'opioïdes endogènes qui perturbent l'anxiété, mais cycle holoxène ...

Sûrement pas une stratégie pour favoriser sa transmission.

Kavaliers et Colwell (1995) « *the reduction in predator avoidance or aversion may arise as a more overall general side-effect of the host's responses to parasitic infection* ».

Effet secondaire de l'infection

Réponse collatérale de l'hôte à la présence du parasite

## Modifications du comportement de dominance :

---

***Trichinella spiralis*** (Rau 1983, 1984) :

Perte des statuts sociaux élevés chez les souris infestées.

Baisse significative de la nor-épinephrine et de sérotonine.

Expulsion des individus parasités à la périphérie du groupe social.

Individus expulsés plus sensibles à la prédation et donc favorisation de la transmission.

Dans ce modèle cette stratégie parasitaire trouve tout naturellement sa place,  
Mais ...

***Heligmosomoides polygyrus*** (Freeland, 1981) :

Mêmes modifications comportementales. Production d'opioïdes endogènes.

Expulsion des animaux parasités du groupe négative pour le parasite (holoxène transmission réduite).

Pas de problème : stratégie adaptative de l'hôte destinée à limiter les chances de transmission du parasite au sein de la population.

## Modification du comportement exploratoire et de l'activité locomotrice :

---

***Toxoplasma gondii*** et ***Trichinella spiralis*** transmission de l'hôte amont à l'hôte aval par une relation proie-prédateur.

***Trichinella spiralis*** (Rau 1983) :

Activité locomotrice et exploratoire des animaux parasités chute.

Baisse significative de la nor-épinephrine et de sérotonine.

Baisse de l'activité générale des animaux parasités favorise la prédation et donc la transmission du parasite.

« *Such behavioural changes may render the host more vulnerable to predation and thus enhance parasite transmission* ».

***Toxoplasma gondii*** (Webster 1994) :

Activité locomotrice et exploratoire des animaux parasités augmente.

Parasites localisés dans le cerveau.

Augmentation de l'activité générale des animaux parasités favorise la prédation et donc la transmission du parasite.

« *This study shows that the indirect life-cycle parasite *T. gondii* can influence the activity of its intermediate host the rat. I suggest that this may facilitate its transmission to the cat definitive host* ».

## Que faut-il en conclure ?

---

Selon les auteurs :

- les mêmes modifications comportementales sont selon le cas :
  - des stratégies parasites
  - des stratégies d'hôtes
  - un effet pathogène lié à la seule présence du parasite
  
- des modifications comportementales fondamentalement opposées sont interprétées comme des manipulations parasites ayant la même finalité.

Les scientifiques ont voulu trop souvent, en fonction des traits de vie des parasites étudiés, attribuer une valeur sélective aux modifications comportementales observées.

## Comment aller plus loin ?

---

Le caractère adaptatif de la manipulation parasitaire pourrait être démontré si:

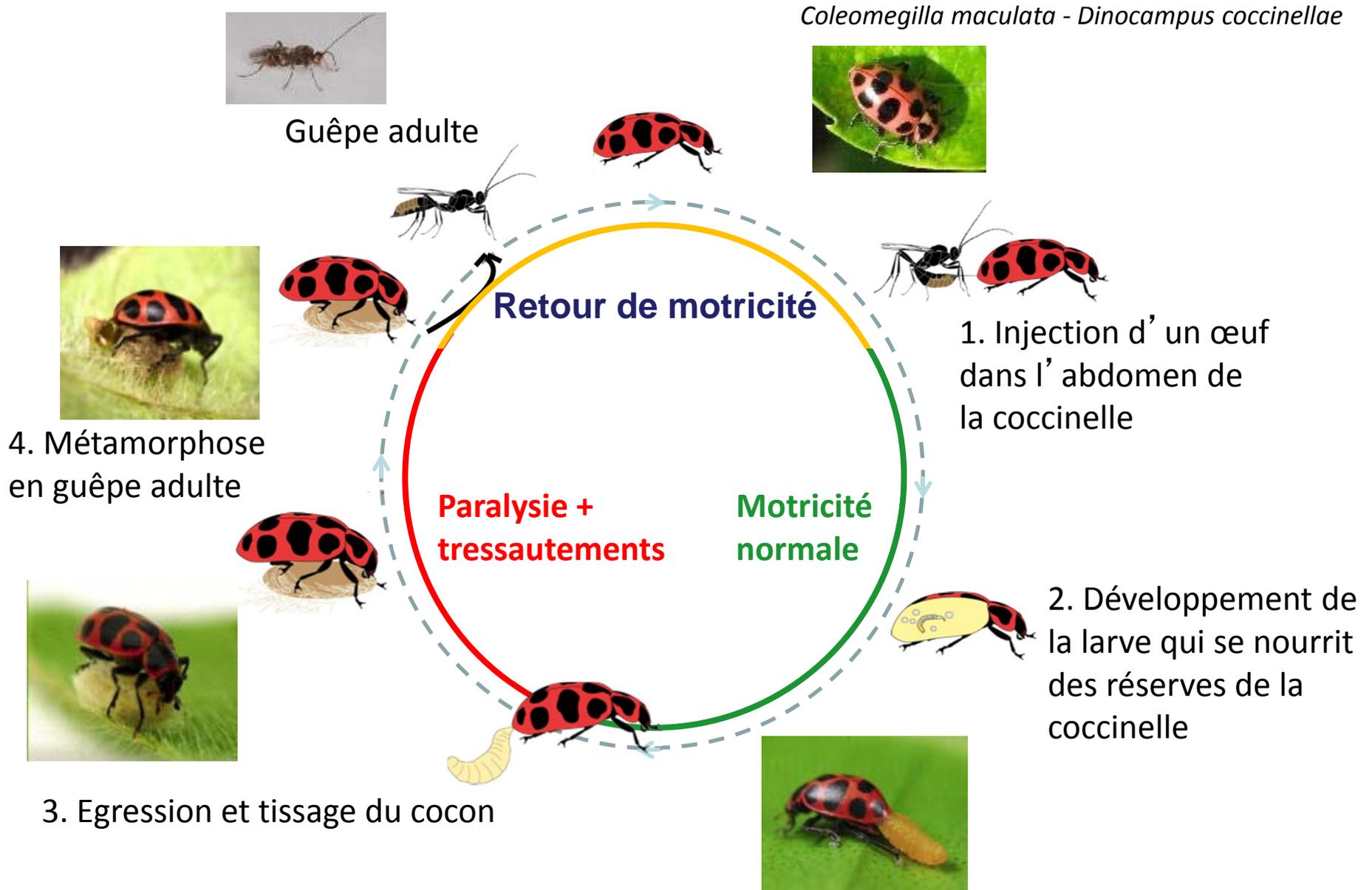
l'action spécifique du parasite sur les mécanismes fonctionnels à l'origine du comportement est mise en évidence.

**le « *Comment* » avant le « *Pourquoi* » ...**

Etudier l'origine fonctionnelle ou physiologique de la manipulation avant de chercher à lui trouver une quelconque valeur adaptative.

# La coccinelle « garde du corps » : une histoire de virus.

Dheilly NM, et al. 2015. Proc R Soc Biol Science



# Les comportements modifiés :

---

Coccinelle saine



Coccinelle « bodyguard »



Coccinelle saine

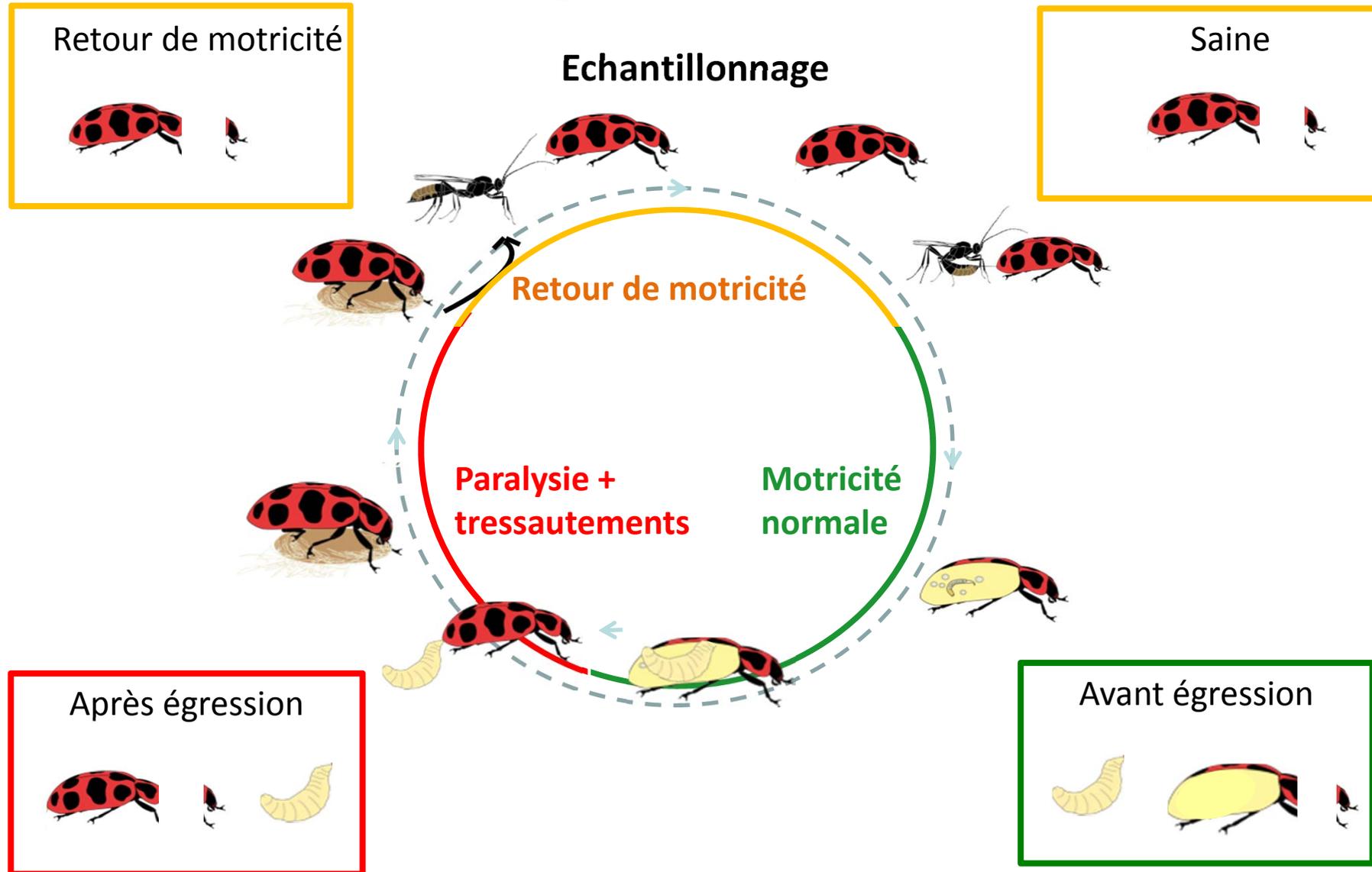


Coccinelle « bodyguard »



# Une approche globale : RNA-seq

Quels sont les mécanismes impliqués dans la mise en place du comportement « garde du corps » ?

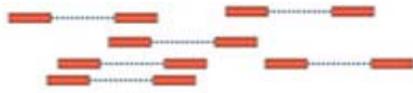
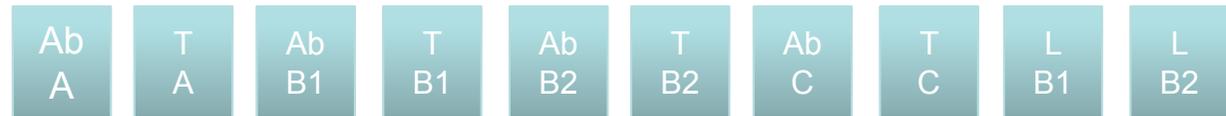


# Séquençage et assemblage des transcriptomes

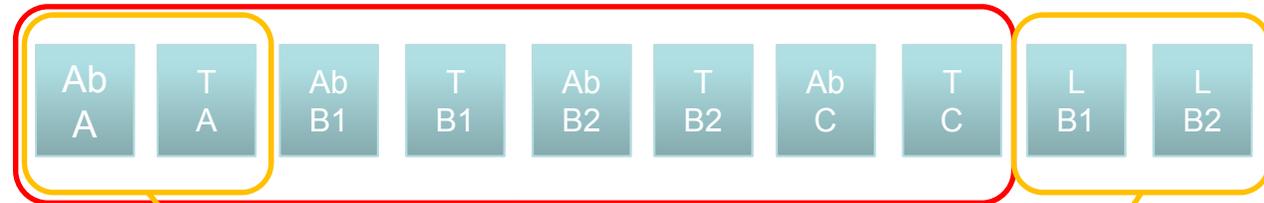
Extraction ARN  
Purification Poly(A)



Séquençage Paired-end  
Illumina 100 pb



Assemblage des transcriptomes  
Multiple k-mers Velvet-Oases



Merge transcriptomes  
Cd-Hit-EST

Healthy *C. maculata*  
Transcriptome

Parasitized *C. maculata*  
Transcriptome

*D. Coccinellae*  
Transcriptome

51950 transcrits

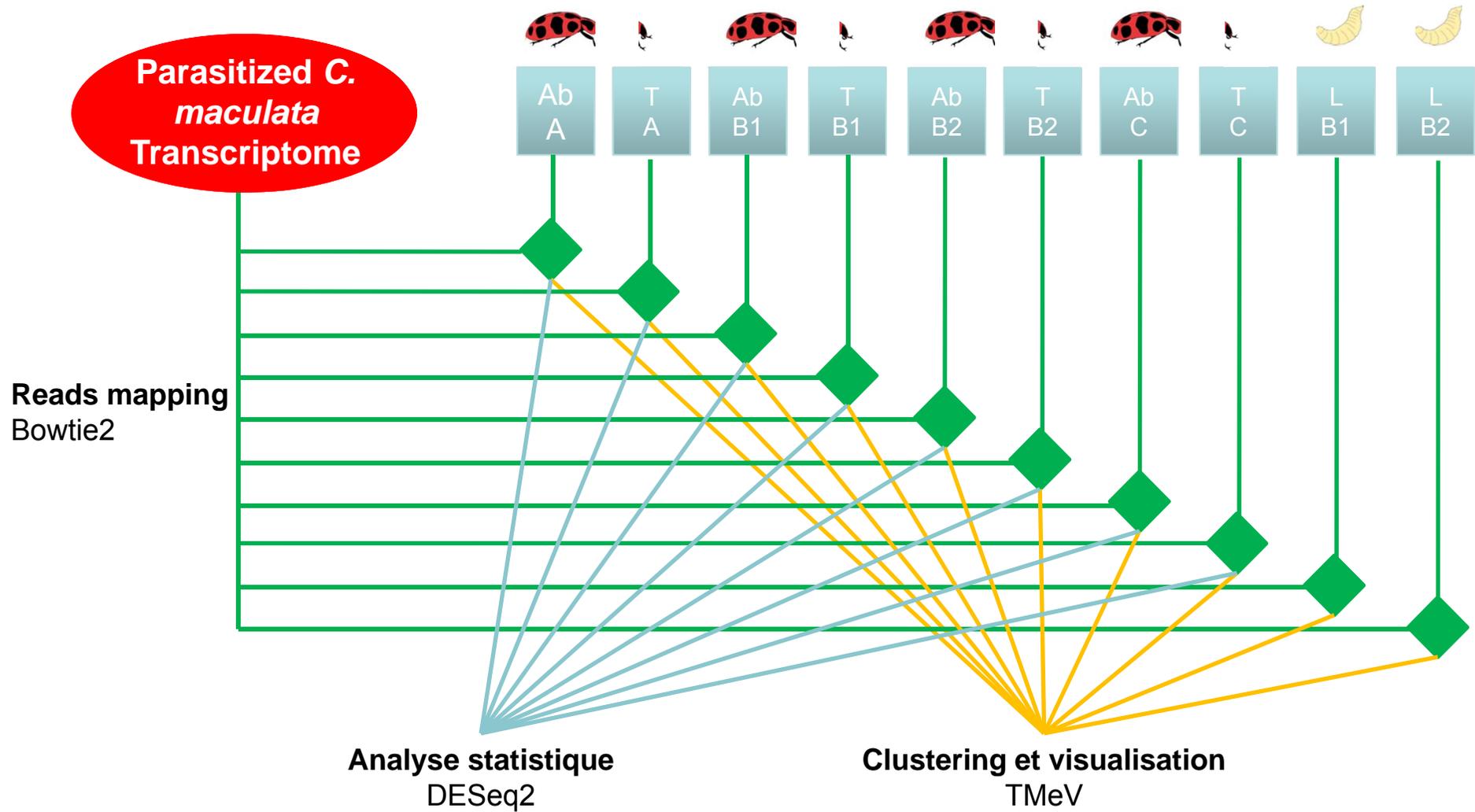
161 750 transcrits

115 321 transcrits

```

..... ACCGCCACAGCGGTTCCCTGGTCTCTTGTGGTCGTA
..... ACCGCCACAGCGGTTCCCT.....CTTGTGGTCGTA
..... ACCGCCCTCAGCGGTTCCCT.....CTTGTGGTCGTA
..... ACCGCCCTCAGCGGTTCCCTGGTCTCTTGTGGTCGTA
    
```

# Analyse transcriptomique comparative

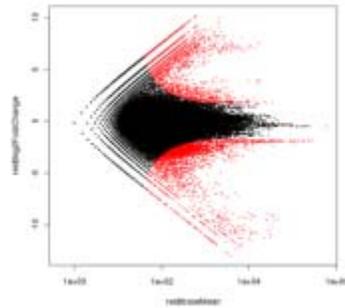


# Analyse comparative

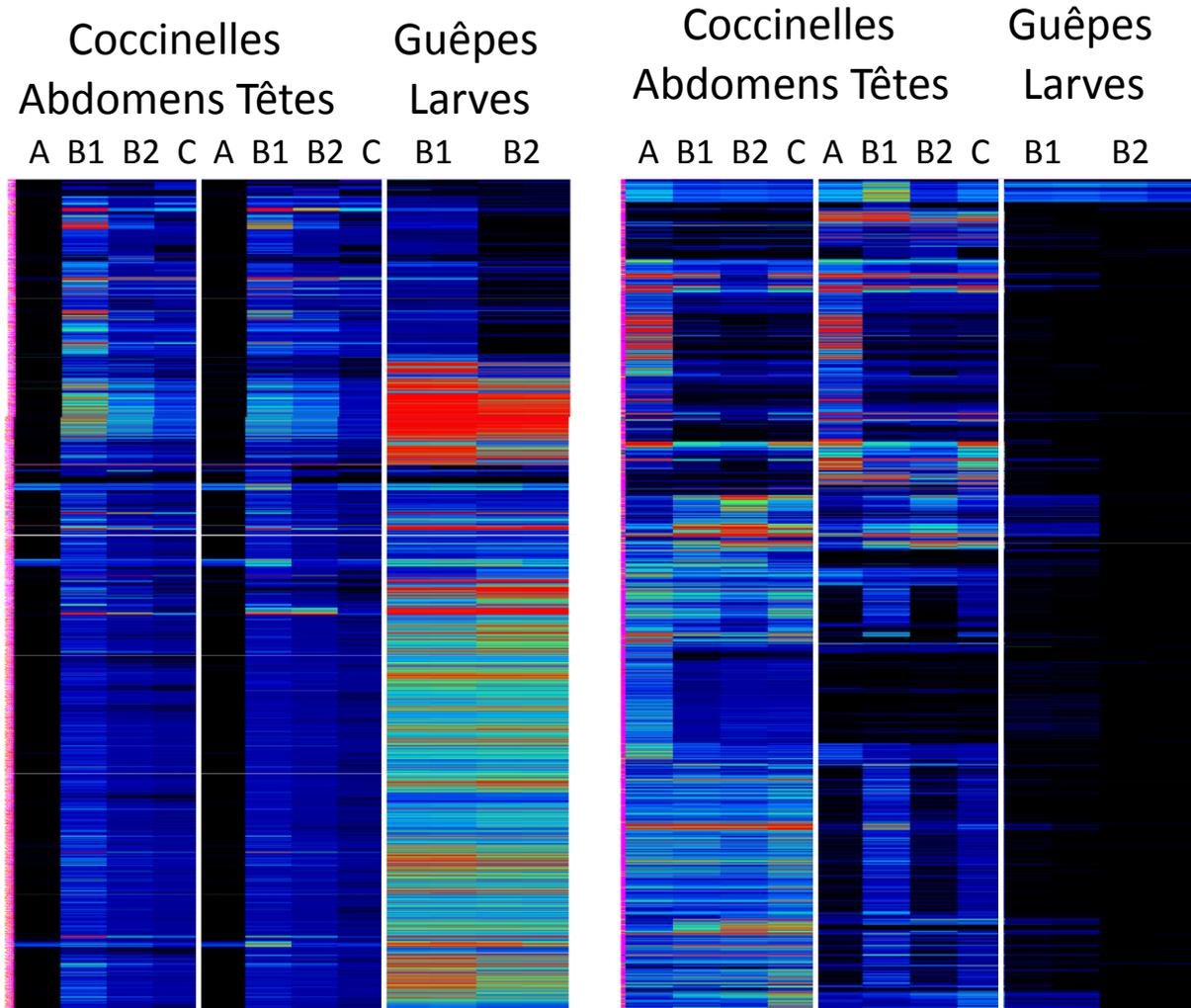
9461 transcrits différentiellement exprimés entre Coccinelles A, B1, B2 et C

4966 transcrits: Larve > Cocc A 4482 transcrits: Cocc A > Larve

Mapping des reads  
Analyse statistique avec DESeq2

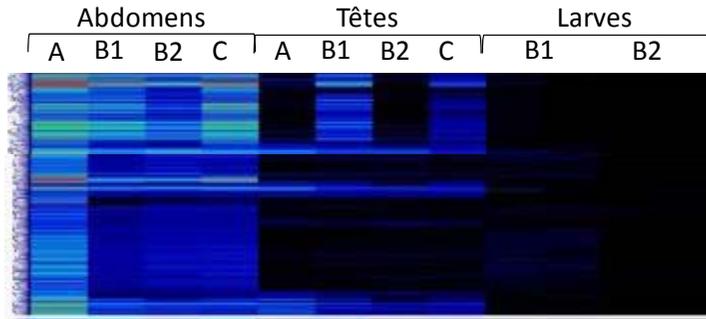


DESeq2



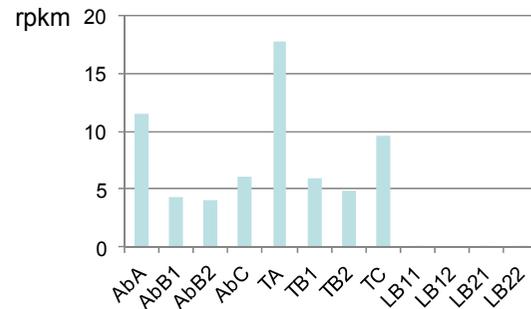
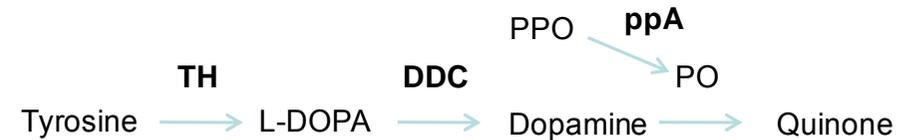
# Analyse comparative des transcrits de coccinelle

## Suppression de la réponse immunitaire

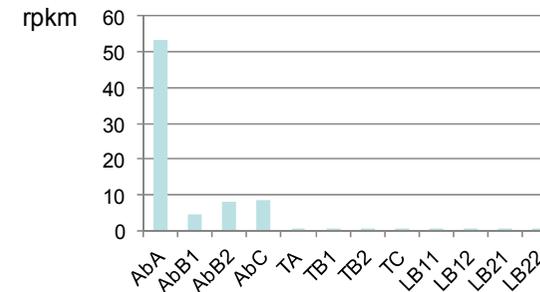


PO cascade  
Réponse Immunitaire

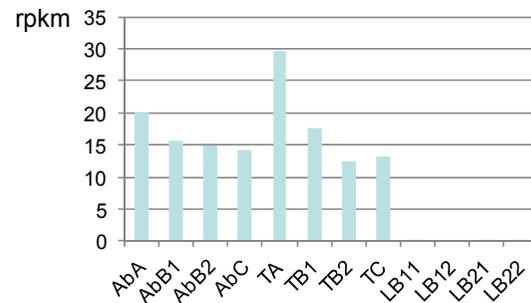
## Mélanisation et encapsulation: la phénoloxidase



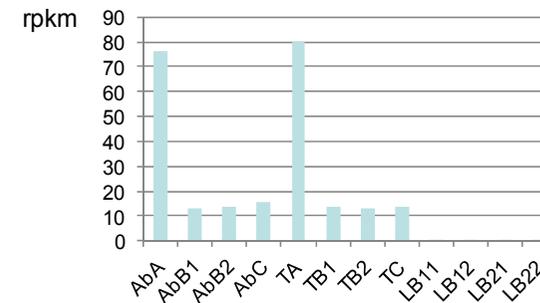
TH: Tyrosine hydrolase



PPO: pro-phénoloxidase



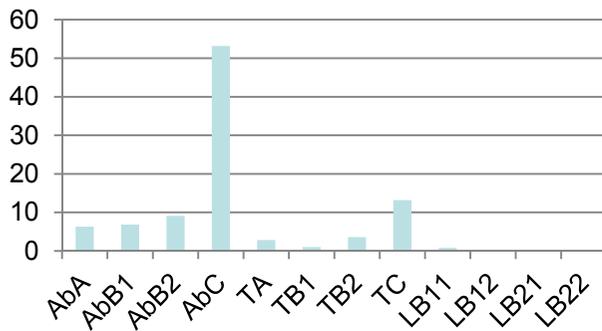
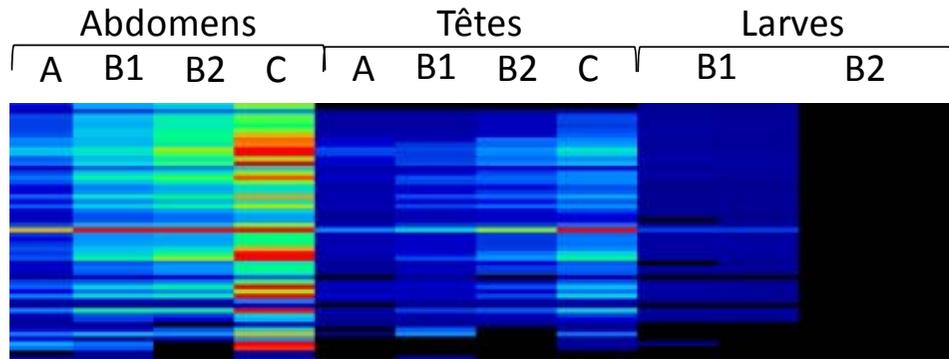
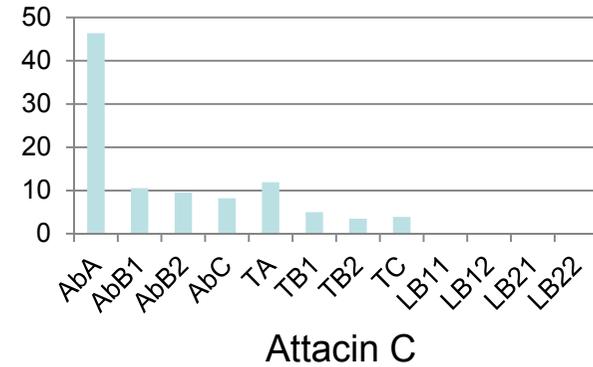
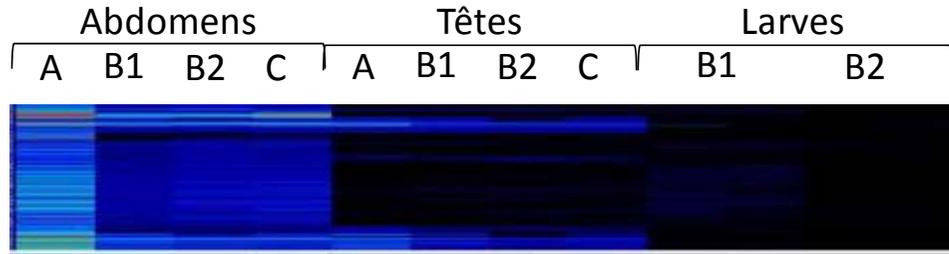
DDC: Dopa-décarboxylase



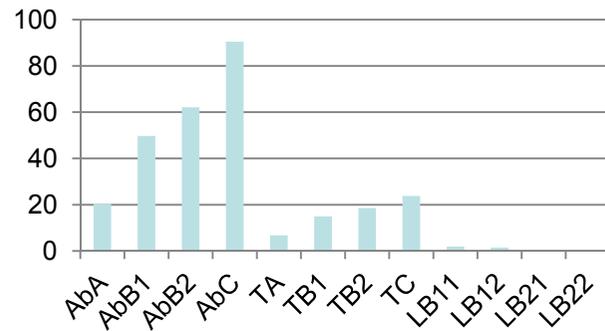
ppA: PPO activating factor

# La réponse immunitaire antibactérienne

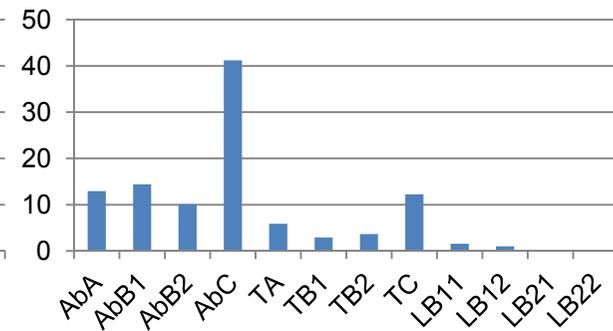
## Peptides antibactériens



Coléoptéricin b



Defensin



Acaloleptin a



# Un picorna-like virus dans le transcriptome de *D. coccinellae*

## Virus de guêpe parasitoïde

NvitV-1 *N. vitripennis* virus  
VcSRV *V. canescens* virus

## DcPV *D. coccinellae* Paralysis Virus

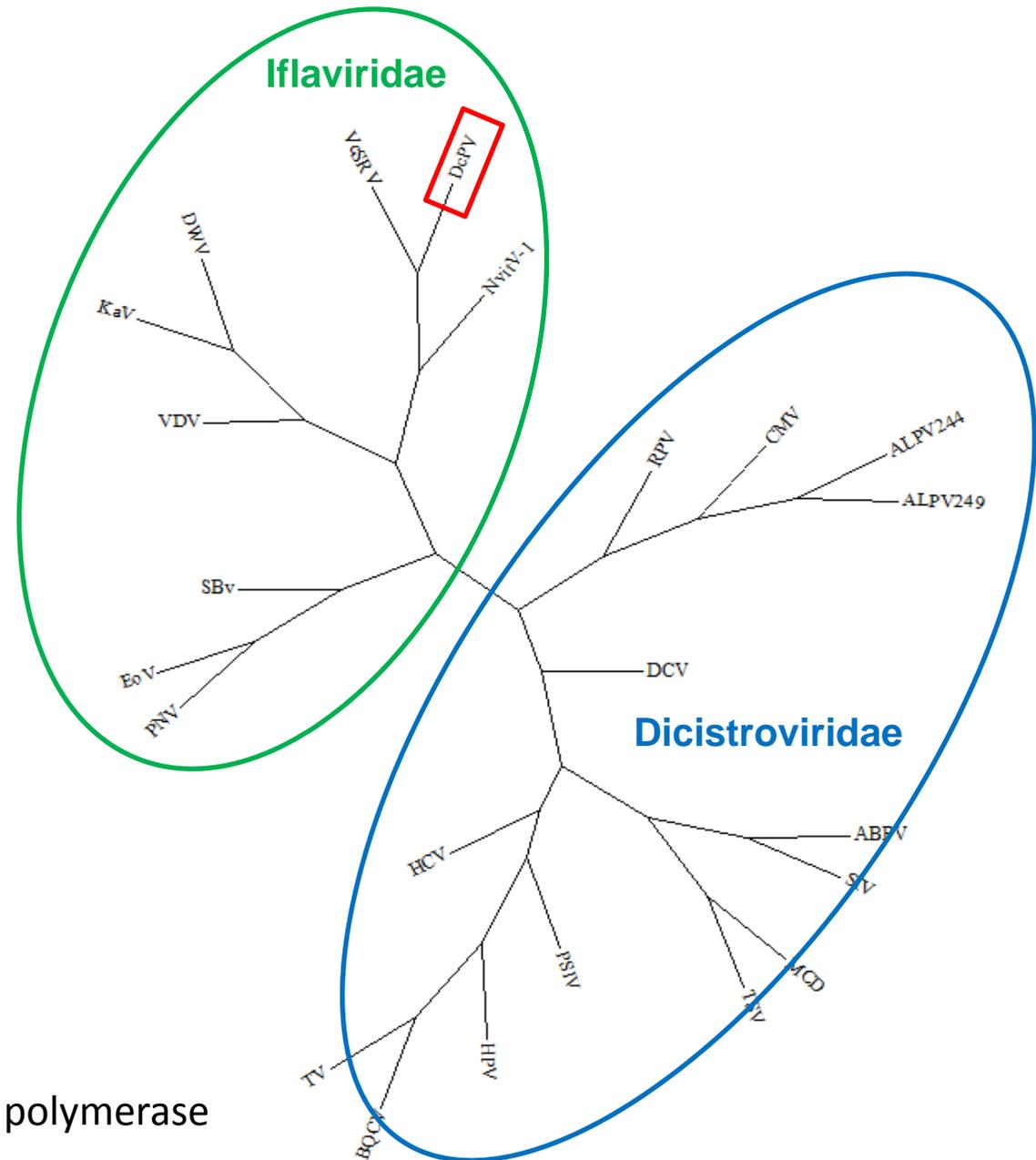
## Virus d'abeilles

SBv Sacbrood virus  
DWV Deformed wing virus  
KaV Kakugo virus  
VDV *Varroa destructor* virus

## Autres

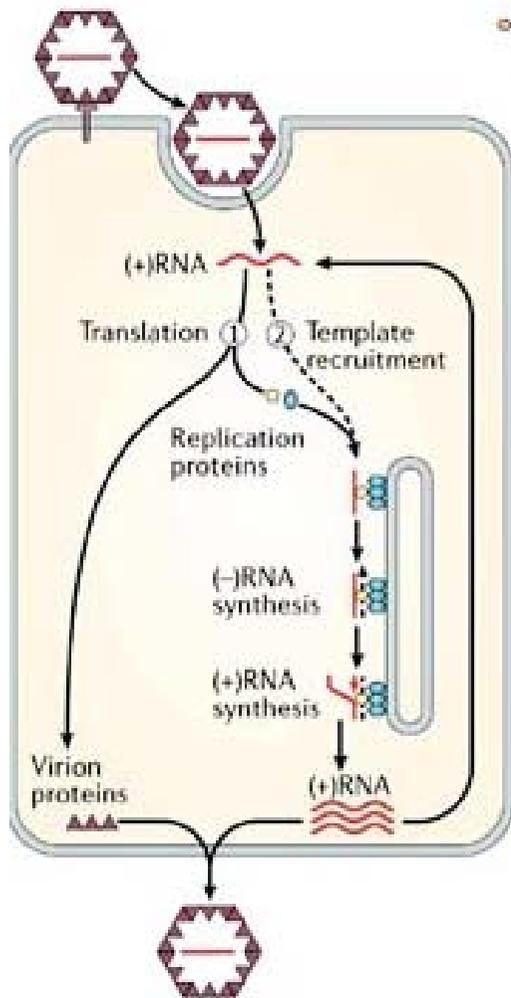
EoV *Ectropis obliqua* virus  
PNV *Perina nuda* virus

**Iflaviridae** : RNA-dependant RNA polymerase

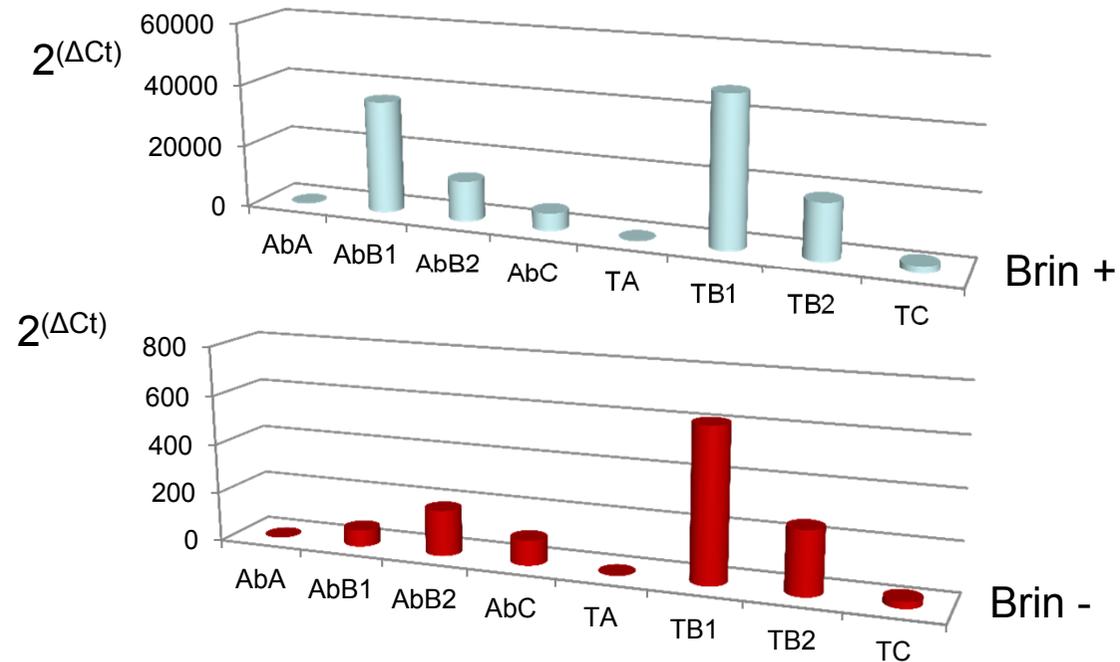


# Neurotropism: réplication dans les cellules nerveuses

Réplication à partir d'un brin ARN négatif



RT- qPCR sur brin - et sur brin +



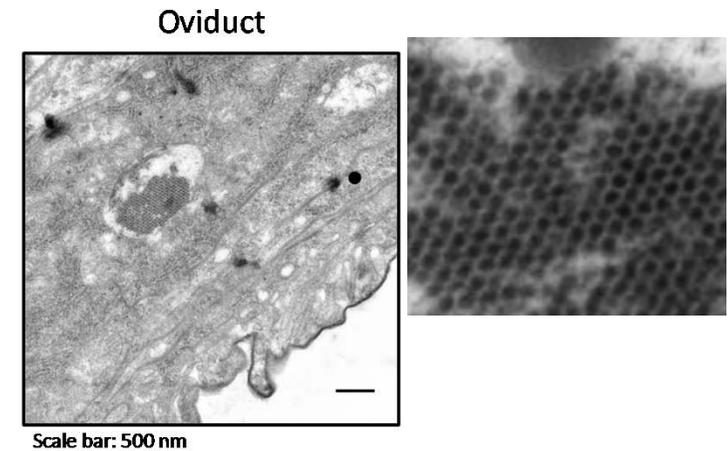
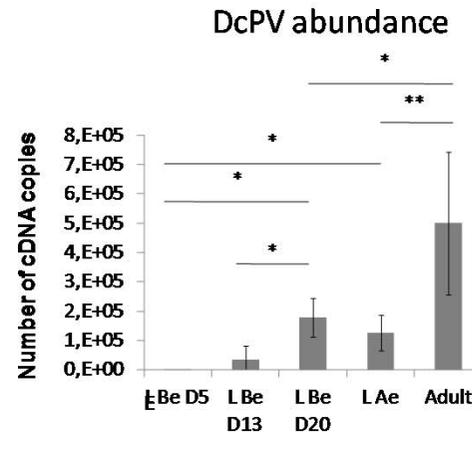
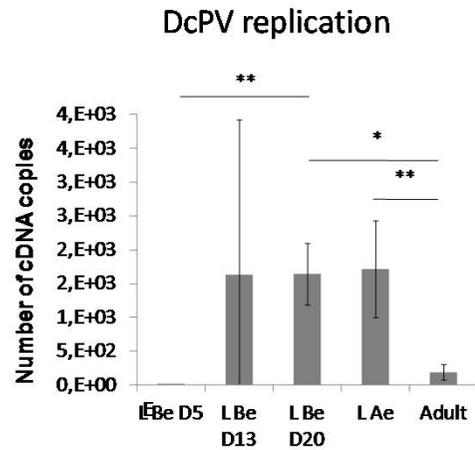
→ DcPV est transmis à l'hôte et se réplique.

→ Le virus est abondant dans la tête et il s'y réplique

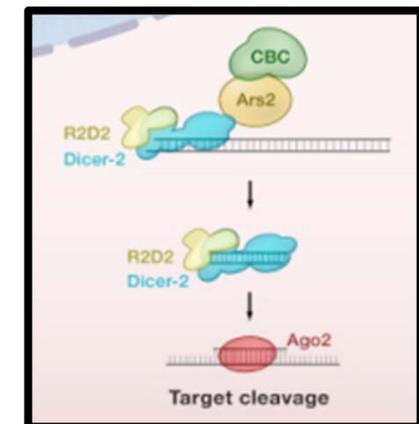
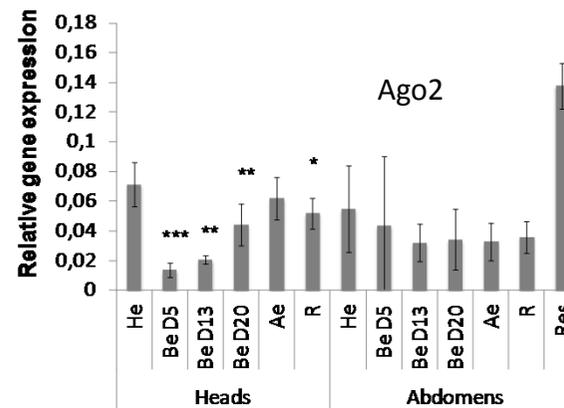
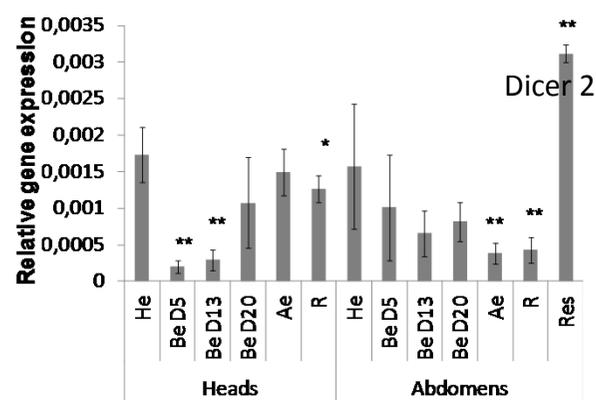
→ La réplication est à son maximum avant égression

# Dinocampus coccinellae Paralysis Virus : DcPV

DcPV se réplique chez la larve et est stocké dans les oviductes des femelles adultes.

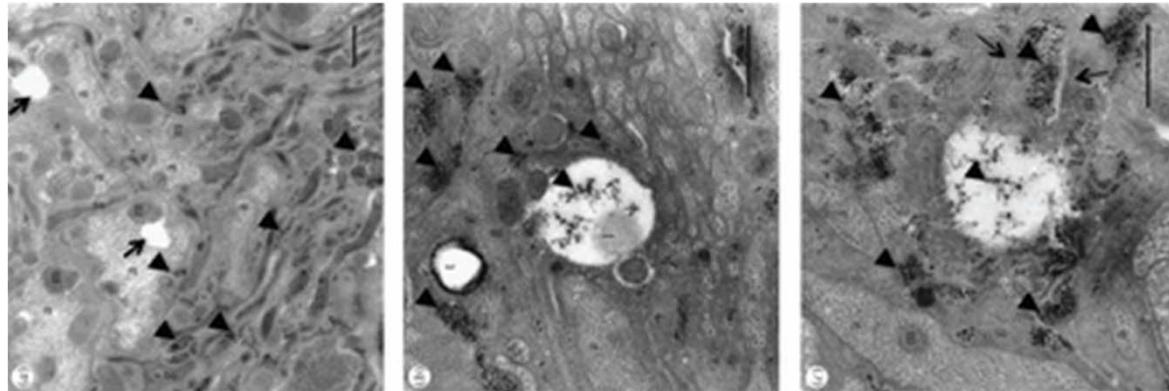


Réponse immunitaire antivirale supprimée dans les têtes des coccinelles infectées.



# Effet du DcPV sur les cellules gliales

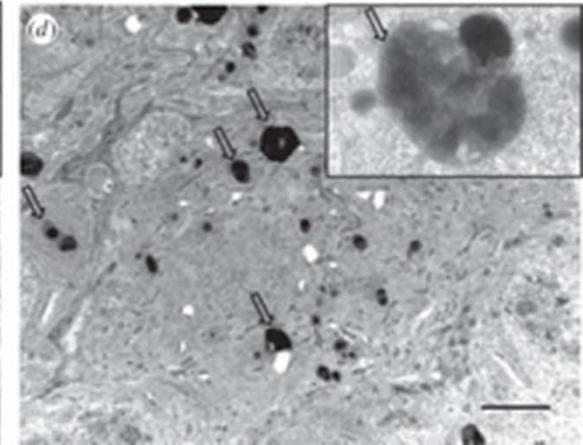
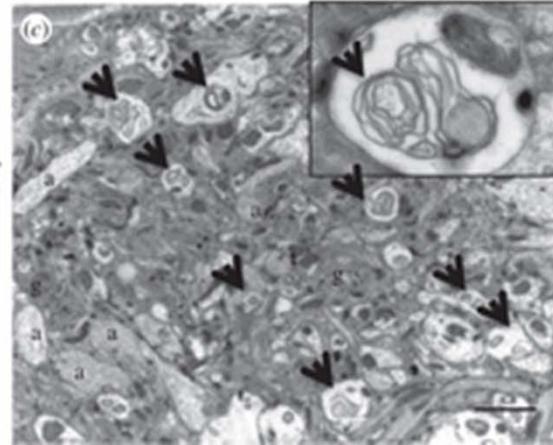
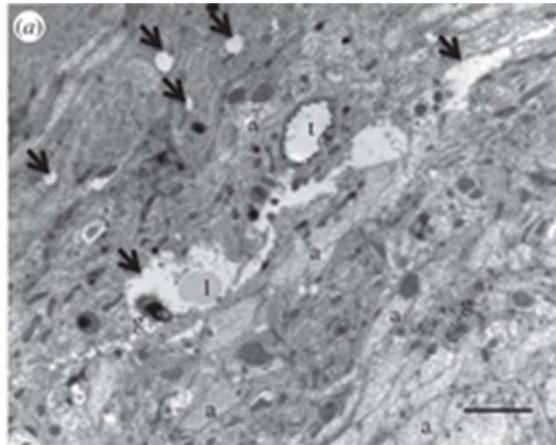
Particules virales présentes dans les cellules gliales avant égression.



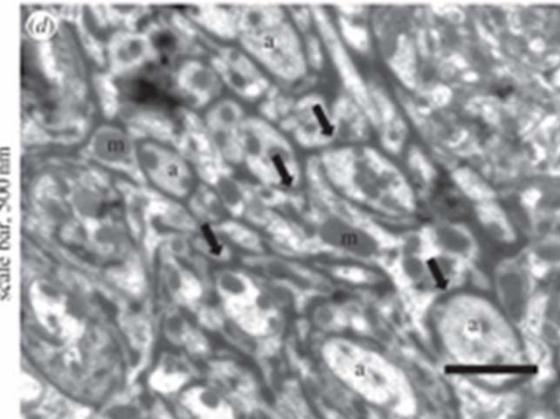
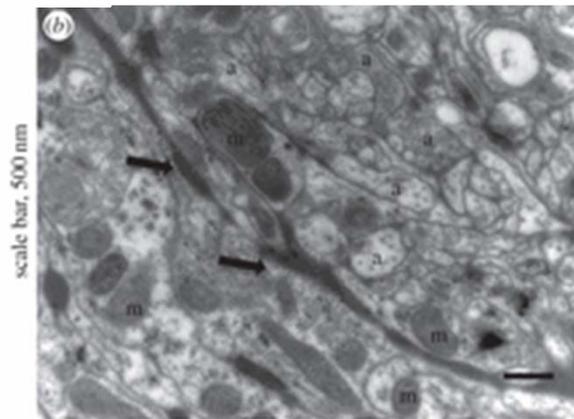
Vacuolisation des cellules gliales

Autophagie : Finger printing et autophagolysosomes

Après égression



Récupération des cellules gliales : expansion cytoplasmique et enroulement autour des axones.



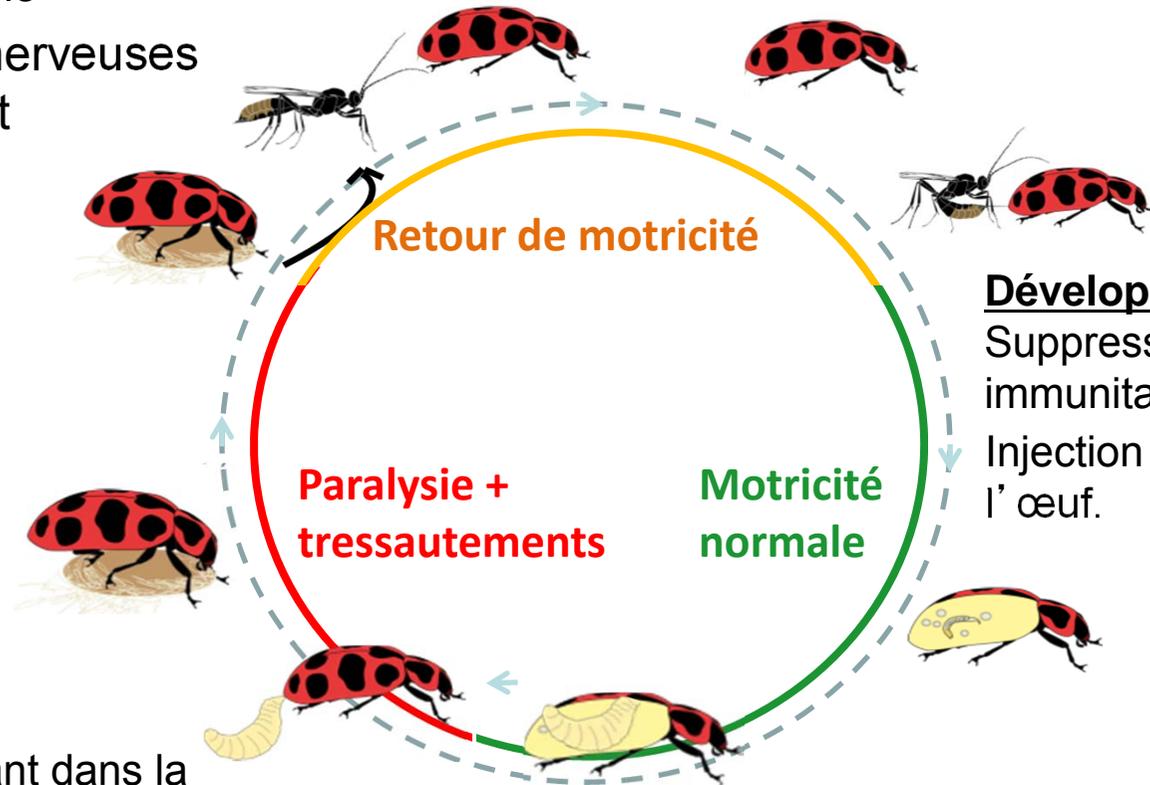
# Un virus symbiotique comme arme de manipulation comportementale

## Retour de motricité

Forte réponse immunitaire

DcPV est éliminé

Les cellules nerveuses se régénèrent



## Développement larvaire

Suppression de la réponse immunitaire.

Injection du DcPV avec l'œuf.

## Paralysie

DcPV plus abondant dans la tête que l'abdomen

La lyse cellulaire stimule l'égression de la larve

La lyse cellulaire induit la paralysie

Neurotropisme : réplication DcPV dans les cellules nerveuses

# Conclusion

---

Ici nous avons peut-être démontré :

l'action spécifique du parasite sur les mécanismes fonctionnels à l'origine du comportement.

Le caractère primordial de la manipulation parasitaire est-il démontré pour autant ...

1

Est ce vraiment pour permettre la prolifération virale que l'hôte entraîne une immuno-suppression qui conduit à la modification comportementale « garde du corps » ...

ou bien

2

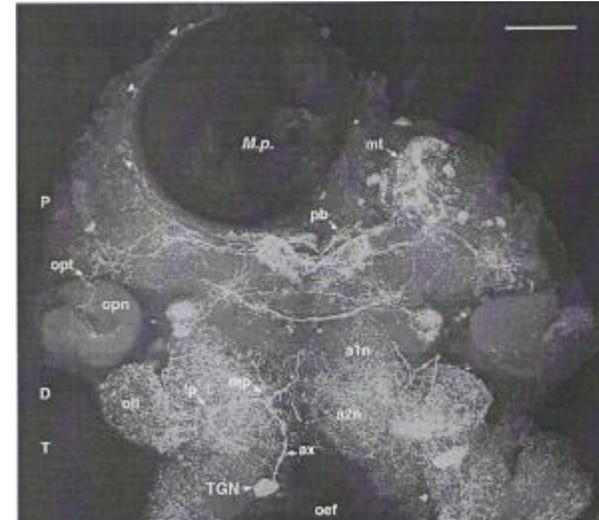
L'effet primordial reste-t-il le contournement de l'immunité, permettant le développement larvaire du parasitoïde ayant comme effet collatéral la prolifération virale et la modification comportementale ????

## ***Quels pourraient être les traits de vie, du parasite, concernés en priorité par cette manipulation ?***

Modifications physiologiques résultat de la lutte contre l'immunité ...

Localisation céphalique intracérébrale :

- Microphallus papiliorobustus.
- Coenures de strigéidés chez poissons.
- Toxoplasma gondii



Parasite enkysté dans le cerveau

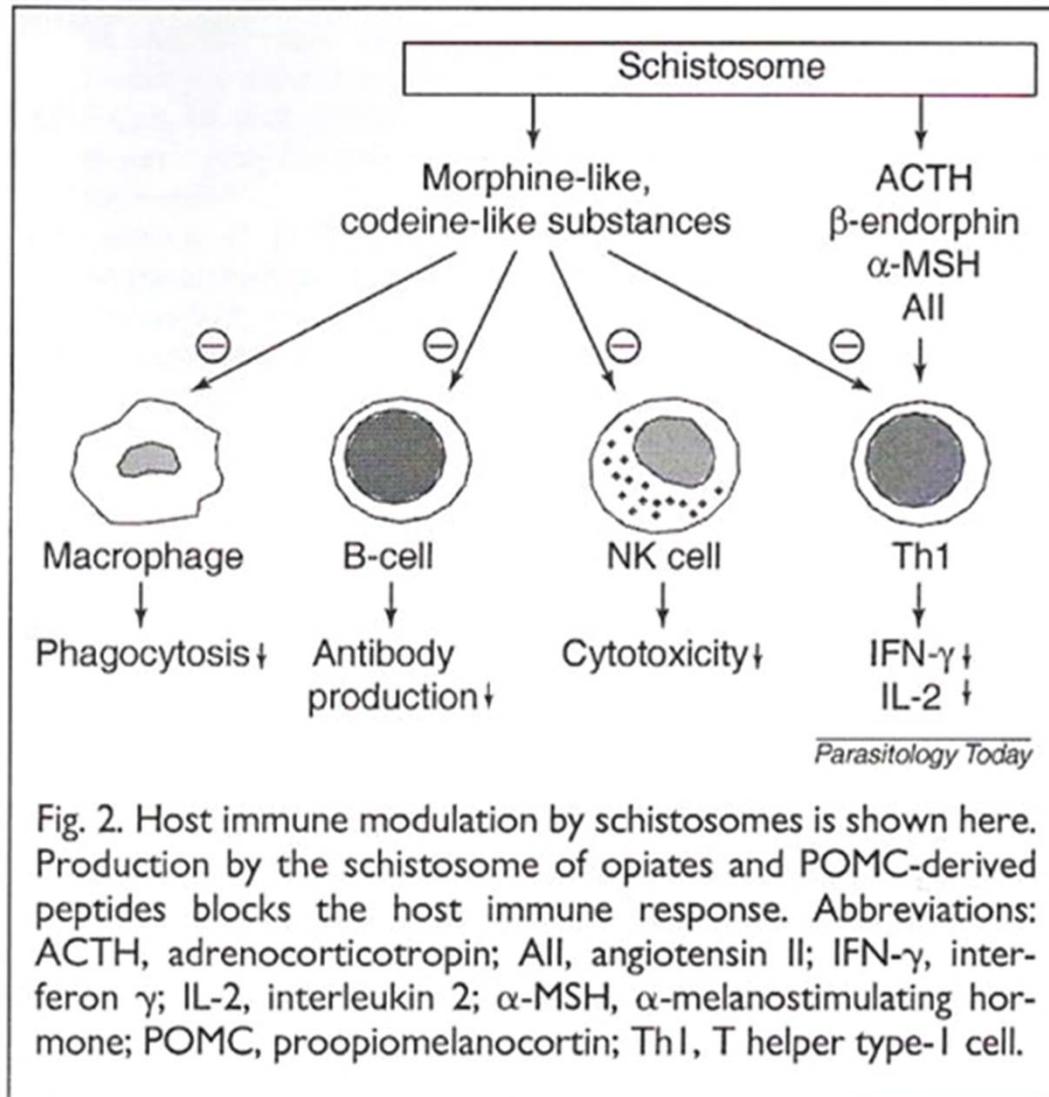
Cette localisation n'est pas anodine ...

Le système nerveux central présente une activité immunitaire moins développée que le reste de l'organisme.

Le parasite privilégie cette localisation pour échapper à la réponse immunitaire de l'hôte.

# Les opioïdes comme agent immuno- supprimeur.

## Les cas de *Schistosoma mansoni* ...



Opioïde molécule clé de l'immunosuppression chez les parasites ?

On la retrouve chez :

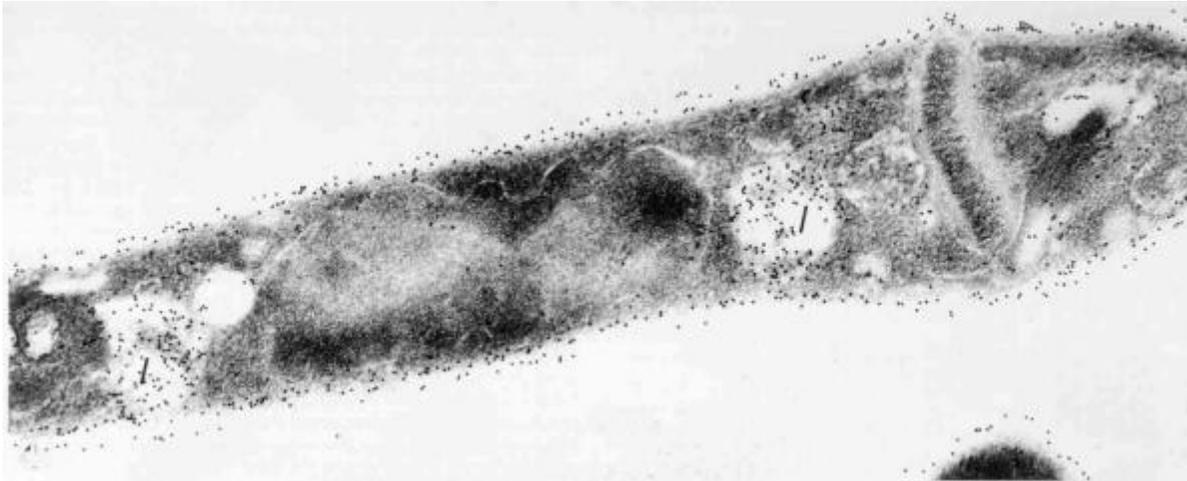
Trématodes ...

Cestodes ...

Nématodes ...

La cystéine protéinase hormone de croissance de spirometra ...

ou inhibiteur de l'immunité



Immunocytochemical localization of cysteine proteinase in an epimastigote form of *T. cruzi*. Intense labeling of the cell surface and reservosomes can be observed.

Protéine présente en grande quantité dans les produits E/S

- spirometra ...
- Fasciola hépatica ...

Protéines fortement immunogènes qui pourraient avoir pour rôle de générer un écran antigénique pour diffuser l'activité du système immunitaire de l'hôte.

Evitement immunitaire ...

Ces observations, nous amènent à considérer que l'effet recherché par le parasite dans ces différents systèmes hôte / parasite n'est pas prioritairement la transmission.

L'objectif primordial pour le parasite est en fait de se faire accepter par l'hôte afin d'assurer sa survie et son développement.

Pour ce faire, le parasite dispose de différents moyens :

- il peut tromper la vigilance du système immunitaire de l'hôte
- il peut le leurrer
- il peut réduire son efficacité
- il peut le neutraliser.

La lutte contre le système immunitaire de l'hôte constitue pour le parasite le facteur déterminant de son implantation, de son développement et donc de sa survie.

L'implantation du parasite, lutte contre le système immunitaire modifie un ensemble de comportements qui peuvent avoir ou pas un intérêt sélectif pour le parasite.

# Remerciements

---

**Institut de Recherche en Biologie végétale,  
Centre sur la Biodiversité de l' Université de Montréal**

Fanny Maure

Josée Doyon

Jacques Brodeur

**Génétique et évolution des maladies infectieuses (GEMI) UMR CNRS/IRD 2724**

**IRD - Montpellier**

Fredéric Thomas

**Ecologie et évolution des interactions (2EI) UMR CNRS 5244**

**Université de Perpignan Via Domitia**

Benjamin Gourbal

Guillaume Mitta

Richard Galinier

**UMR Diversité, génome et interactions microorganismes - insectes (DGIMI)**

**INRA - Montpellier**

Anne Nathalie Volkoff

Marc Ravallec

**Merci de votre attention**

