

LA RESISTANCE GENETIQUE DANS LES MALADIES TUMORALES CHEZ LE POULET

Chaussé Anne-Marie¹, Bernardet Nelly¹, Musset E.¹, Bouret Danielle², Luneau Gillette², Thoraval P.¹, Dambrine Ginette¹ et Coudert Françoise¹.

¹: INRA, Station de Pathologie Aviaire et de Parasitologie, 37380 Nouzilly.

²: INRA, Domaine expérimental du Magneraud, 17700 Surgères

Résumé

La maladie de Marek est un exemple où la résistance génétique est une méthode de choix pour lutter contre cette affection qui entraîne de lourdes pertes économiques. Cette maladie est due à un virus du groupe herpès et se caractérise par le développement de tumeurs. Il existe des souches de poulets qui sont génétiquement résistantes au développement de la maladie. Parmi les facteurs génétiques qui pourraient rendre compte de ce phénomène de résistance se trouvent des gènes associés au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Nos travaux ont pour but de caractériser au niveau moléculaire les lignées résistantes et de déterminer le rôle du CMH dans la résistance antitumorale. A cet effet nous avons sélectionné des poulets résistants et sensibles à la maladie de Marek et nous avons comparé leurs caractéristiques moléculaires. Par ailleurs nous avons étudié l'expression des antigènes de classe I du CMH dans les lignées sélectionnées.

Introduction

Chez le Poulet, les maladies occasionnent de lourdes pertes dans les élevages. Différents moyens prophylactiques existent, cependant la recherche de lignées génétiquement résistantes aux maladies ainsi que l'étude des mécanismes qui déterminent cette résistance demeurent indispensables. La maladie de Marek est à cet égard un excellent modèle.

Cette maladie est une maladie tumorale qui est induite par un virus du groupe des herpès (Schat, 1987). La vaccination qui déclenche une protection de type antitumorale a été pratiquée avec succès pendant longtemps. Cependant depuis une dizaine d'années on assiste à des ruptures de vaccination qui sont liées essentiellement à l'émergence de nouvelles souches virales hypervirulentes contre lesquelles la vaccination est peu efficace. De ce fait la résistance génétique apparaît comme une alternative ou une approche complémentaire à la vaccination. La résistance à la maladie de Marek est d'un type original pour lequel on connaît très peu d'équivalents chez les Mammifères; elle concerne la résistance au développement des tumeurs et non la résistance à l'infection virale. En d'autres termes les poulets résistants génétiquement et infectés (de même que les poulets vaccinés) hébergent le virus, le multiplient et sont contagieux; la protection consiste en l'élimination des cellules tumorales par l'organisme.

La résistance génétique est associée à une région chromosomique où se trouve le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Dans le CMH se trouvent de nombreux gènes (Kroemer et al., 1990) dont certains sont impliqués dans la régulation du développement de la réponse immunitaire qui se met en place par exemple lorsqu'un organisme est infecté par un virus ou lors de l'élimination de cellules tumorales. On sait depuis longtemps qu'en fonction de la combinaison et de la spécificité des gènes du CMH, ou haplotype B, certaines lignées comme la B21 ou B2 sont résistantes au développement des tumeurs de la maladie de Marek alors que les autres lignées sont en général sensibles à cette maladie (Longenecker et al., 1981). Nous développons au laboratoire des recherches qui tendent d'une part à caractériser au niveau génétique des lignées résistantes et sensibles à la maladie de Marek et d'autre part à déterminer quels sont les mécanismes qui conduisent à la résistance et quel est le rôle joué par les gènes du CMH dans ce phénomène.

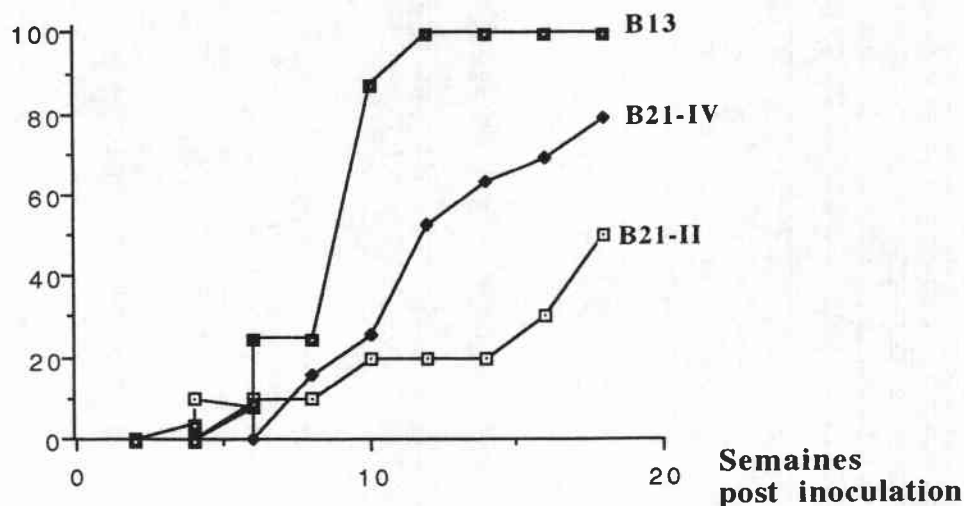
Résultats et discussion

Au sein des lignées sérologiquement déterminées comme B21 (résistante) et B13 (sensible) nous avons étudié grâce à des sondes moléculaires, le polymorphisme associé aux gènes du CMH. Cette étude nous a permis de déterminer que tous les animaux de la lignée B13 sont homogènes et présentent les mêmes profils de restriction au niveau des gènes du CMH; en revanche nous avons pu mettre en évidence au sein des poulets de la lignée B21

deux sous types homozygotes que nous avons appelé B21-II et B21-IV. Nous avons ensuite recherché si cette différence au niveau des gènes du CMH était susceptible de déterminer des niveaux de résistance différentiels vis à vis de la maladie de Marek. Des poulets d'haplotype B13, B21-II et B21-IV ont été infectés, vingt jours après l'éclosion, par HPRS16, une souche de virus de virulence et d'oncogénicité classique. Dans trois expériences indépendantes nous avons trouvé que par rapport aux animaux d'haplotype B13 très sensibles les animaux B21-II sont très résistants et les animaux B21-IV présentent une résistance intermédiaire (FIGURE 1).

FIGURE 1: Pourcentage de mortalité induite par le virus de la maladie de Marek dans les lignées B13, B21-II et B21-IV en fonction du nombre de semaines après inoculation.

% de mortalité



Des données bibliographiques récentes ont montré que les gènes du CMH sont, chez le Poulet, partagés entre deux régions génétiquement indépendantes (Briles et al., 1993). Les deux sous lignées B21-II et B21-IV sont en fait identiques pour l'une de ces régions mais différent pour l'autre. Nous disposons ainsi d'un modèle expérimental particulièrement intéressant qui peut nous permettre de préciser dans laquelle des deux régions comprenant des gènes du CMH, se trouve(nt) le(s) gène(s) associé(s) à la résistance à la maladie de Marek.

Concernant les mécanismes qui pourraient être à l'origine de la résistance nous avons étudié l'expression des antigènes de classe I du CMH. En effet ces derniers sont impliqués dans la présentation de peptides d'origine virale par exemple, aux cellules effectrices de la réponse immunitaire. Nous avons analysé l'expression des antigènes de classe I chez des animaux B13, B21-II et B21-IV soit sains soit inoculés par HPRS16. Nous avons trouvé, chez les poulets non infectés, qu'il n'existe pas de différence significative dans le niveau d'expression des antigènes de classe I entre les différentes lignées. En revanche on note pour l'ensemble des animaux inoculés une augmentation très significative du niveau d'expression des antigènes de classe I quelle que soit la lignée considérée. Ces résultats nous ont orientés vers une hypothèse dans laquelle les antigènes de classe I pourraient être utilisés comme récepteurs viraux. En effet les virus pénètrent généralement dans les cellules qu'ils infectent par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires de surface qui assurent d'autres fonctions dans la cellule que celle de permettre la pénétration du virus. Les antigènes de classe I pourraient ainsi être utilisés par le virus de Marek pour infecter les cellules. Cette hypothèse nous est suggérée par des observations effectuées chez l'Homme: très précocement après l'infection par le cytomégalovirus qui est un herpès virus, on observe une augmentation de l'expression des antigènes de classe I (Burns et al., 1993). Cette augmentation est en partie la conséquence de l'activation de la transcription des gènes de classe I par une protéine du cytomégalovirus. Cela est à rapprocher du fait que les antigènes de classe I servent vraisemblablement de récepteurs au cytomégalovirus (Grundy et al., 1987). Nous nous attachons à déterminer si l'augmentation de l'expression des antigènes de classe I chez le Poulet pourrait être due à l'action directe d'une protéine du virus de la maladie de Marek sur la transcription des gènes de classe I comme cela a été montré chez l'Homme dans le cas de l'infection par le cytomégalovirus.

Références

- Briles W.E., Goto R.M., Auffray C., Miller M.M., 1993. *Immunogenet.*, 37, 408-414.
- Burns L.J., Waring J.F., Reuter J.F., Stinski M.F., Ginder G.D., 1993. *Blood*, 81 (6), 1558-1566.
- Grundy J.E., Mc Keating P.J., Ward A.R., Griffiths P.D., 1987. *J. gen. Virol.*, 68, 793-803.
- Longenecker B.M., Mosmann T.M., 1981. *Immunogenet.*, 13, 1-23.
- Kroemer G., Bernot A., Béhar G., Chaussé A.M., Gastinel L.N., Guillemot F., Park I., Thoraval P., Zoorob R., Auffray C., 1990. *Immunol. Rev.*, 113, 119-145.
- Schat K.A., 1987. *Cancer Survey*, 6 (1), 1-38.