

Marseille, VIROTEAM
10 septembre 2015

Sommes-nous tous des micro-organismes?

Thomas Pradeu

(CR1 CNRS, Philosophie des Sciences,
Unité d'immunologie CIRID, CNRS & U Bordeaux)



université
de **BORDEAUX**

Plan

1. Le problème : l'individualité biologique
2. La vision commune mais inexacte de l'individualité biologique
3. Chaque individu est un écosystème complexe, constitué en particulier de micro-organismes
4. Unifier la pluralité : le rôle décisif du système immunitaire
5. Thérapies au-delà du « soi »

Avertissement : la philosophie de la biologie

- Proximité avec la **biologie**
- Continuité avec la **biologie conceptuelle**
- Une forte dimension **exploratoire**
- Des ***compléments*** et non des *critiques*

1. Le problème

Qu'est-ce qui fait un corps humain?



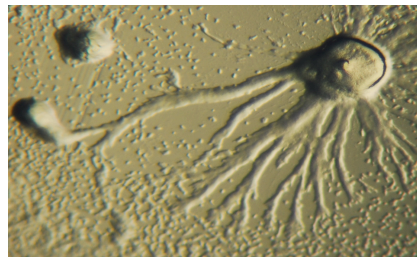
Qu'est-ce qui fait un corps humain?

- Individualité biologique:
Unité (et cohésion)
Persistance
- Identité à travers le temps



Qu'est-ce qui fait un corps humain / un être vivant en général?

- Individualité biologique:
Unité (et cohésion)
Persistance
- Identité à travers le temps
- A propos des êtres vivants en général



Un problème traditionnel et de portée très générale

- ✓ Important **pour les biologistes** (e.g. Huxley 1912, Buss 1987, Maynard-Smith & Szathmary 1995, Michod 1999) **et les philosophes de la biologie** (e.g., Godfrey-Smith 2014).
- ✓ Un problème général et majeur **pour les philosophes** (e.g., Aristotle, Locke, Leibniz, etc.)
- ✓ Les individus biologiques comme ***modèles*** des individus en général.

2. La vision commune mais inexacte de l'individualité biologique

Idée erronée #1: L'auto-construction



- Le “soi” comme ce qui est “endogène” et “autonome” (Ex. Jacques Monod)
- “Dépliage” d’un programme génétique
- Rôle attribué à l’ADN
- L’ADN comme notre “identité”?

Concepts clés : endogénicité; autonomie

Idée erronée #2: Une forteresse en guerre



The Night's Watch

"I am the shield that guards the realms of men"

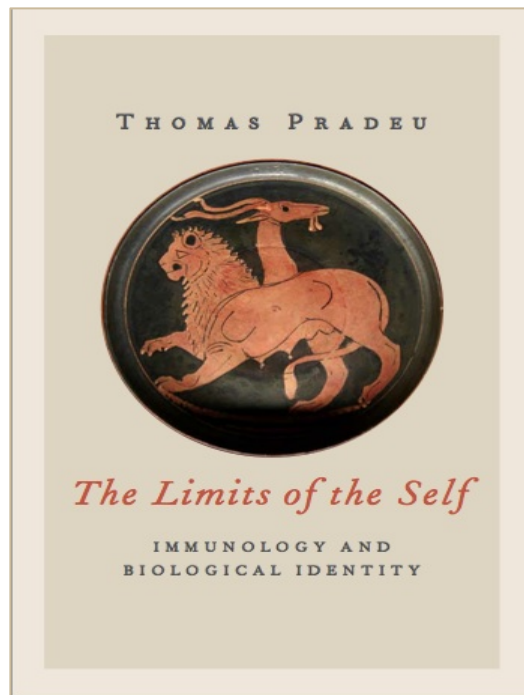
- Le "soi" comme une **forteresse** :
- Clôture
- Guerre

*Concepts clés :
Clôture; défense*

Un internalisme ancré dans la biologie

- Etre vivant conçu comme une entité auto-construite, protégée contre les influences extérieures.
- Une version forte de l' « **internalisme** » (Lewontin, *The Triple Helix*, 2000; Oyama, *The Ontogeny of Information*, 1985)
- **Voir internalisme vs. externalisme** (Lewontin, *Inside and Outside*, 1994; Godfrey-Smith, *Complexity and the Function of Mind in Nature*, 1996).
- **Une convergence de disciplines scientifiques :**
 - › Génétique
 - › Biologie du développement
 - › Immunologie
- Principes de la **théorie du soi et du non-soi** en immunologie

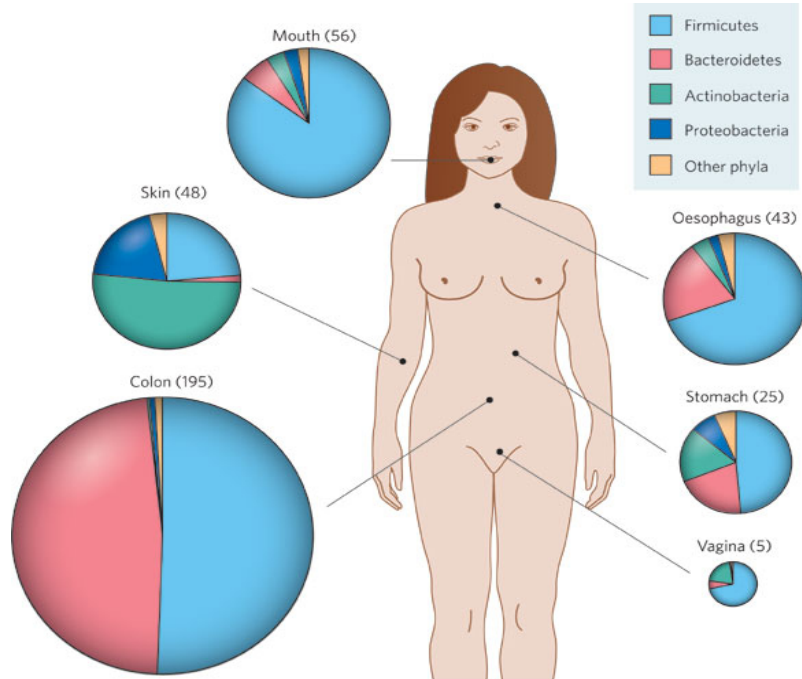
- L'idée d'un être vivant comme une entité auto-construite, protégée contre les influences extérieures est inadéquate



- Pradeu T. (2010), What is an organism? An immunological answer, *History and Philosophy of the Life Sciences*.
- Pradeu T. (2012), *The Limits of the Self: Immunology and Biological Identity*, Oxford University Press.

3. Chaque individu est un écosystème complexe, constitué en particulier de micro-organismes

Chacun de nous est un écosystème “microbien” complexe

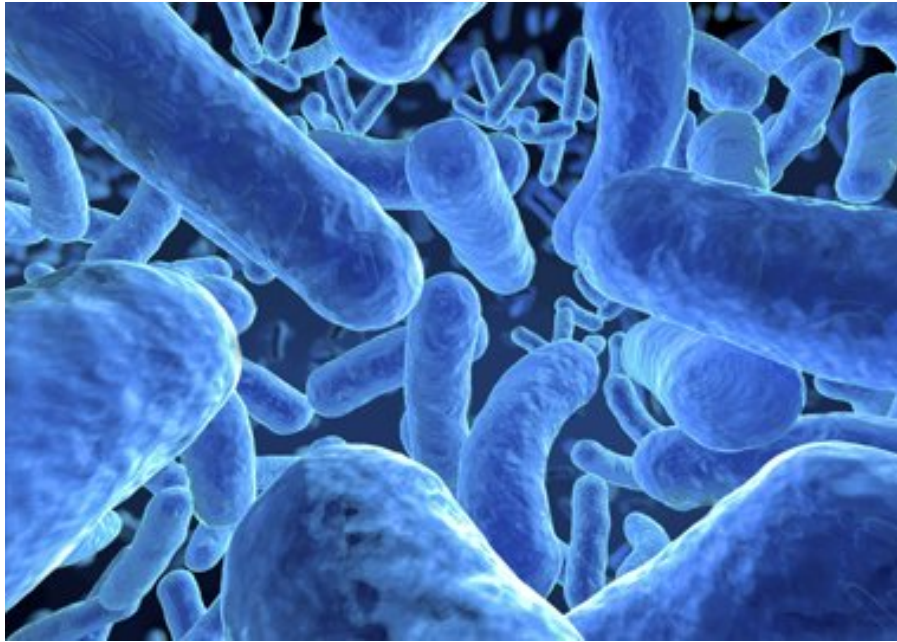


- Un **écosystème complexe** fait de nombreux éléments biotiques, appartenant à différentes espèces, et même différents règnes.
- **Les bactéries sont plus nombreuses que nos propres cellules.**
- “**Révolution du microbiote**”
- Chacun de nous est un « **métaborganisme** », un organisme qui inclut des milliards de microbes.

E.g., Dethlefsen et al. (2007). An ecological and evolutionary perspective on human–microbe mutualism and disease. *Nature*.

Bosch, T. C., & McFall-Ngai, M. J. (2011). Metaorganisms as the new frontier. *Zoology*, 114(4), 185-190.

L'indispensabilité physiologique du microbiote



- Ce qu'il fait. **Digestion, métabolisme, immunité, développement.** (Gilbert & Epel, *Ecological Developmental Biology*, 2009).
- Souvent: **mutualisme**. Mais cela peut changer.
- La **construction constante** d'un équilibre.

L'indispensabilité du microbiote pour un développement normal

- Un résultat frappant de la biologie récente, à **l'interface entre biologie du développement, microbiologie et immunologie**
- Démonstré chez les vertébrés, invertébrés, plantes. Probablement un **phénomène ubiquitaire** dans la nature.

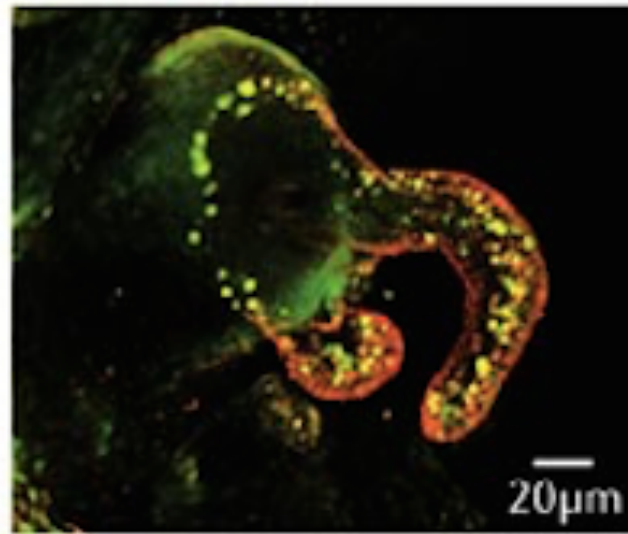
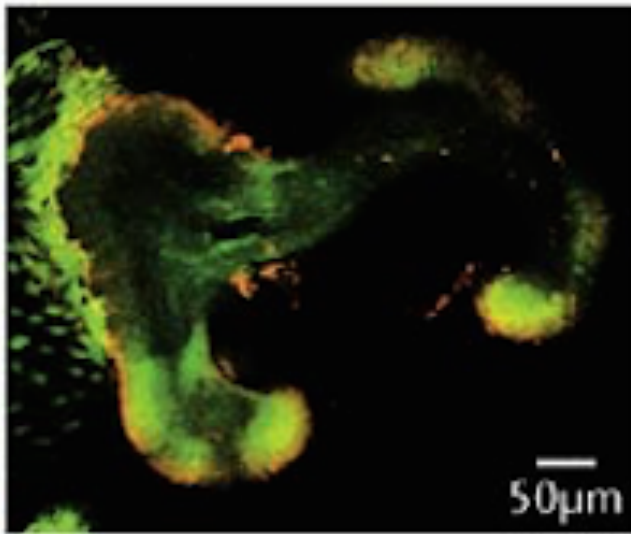
Euprymna scolopes et *Vibrio fischeri*



Koropatnick, T. A., Engle, J. T., Apicella, M. A., Stabb, E. V., Goldman, W. E., & McFall-Ngai, M. J. (2004). Microbial factor-mediated development in a host-bacterial mutualism. *Science*, 306(5699), 1186-1188.

Une organogenèse induite par des bactéries

- L'organogenèse est véritablement **dépendante du recrutement de cette bactérie spécifique.**
- Gènes du calamar activés par la bactérie.
- Illustration de E -> G -> P.



Le développement dépendant des bactéries chez les mammifères

→ (Souris; humains)

→ **Les bactéries symbiotiques sont indispensables pour un développement normal**, en particulier:

› **Angiogenèse** (*i.e.*, genèse des vaisseaux sanguins)

Stappenbeck et al. (2002), Developmental regulation of intestinal angiogenesis by indigenous microbes via Paneth cells

› **Organogenèse du gut-associated lymphoid tissue (GALT)**

Hooper (2004), Bacterial contributions to mammalian gut development

Eberl & Lochner (2009), The development of intestinal lymphoid tissues at the interface of self and microbiota

› **Maturation du système immunitaire intestinal : PSA**
bactérien de *B. fragilis* nécessaire et suffisant pour équilibre cellulaire TH1/TH2 et organogenèse lymphoïde (rate nott.)

Mazmanian et al. (2005). An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*, 122(1), 107-118

La construction de l'organisme et les symbioses développementales

- **L'indispensabilité de microbes spécifiques pour un développement normal apparaît maintenant comme un phénomène ubiquitaire dans la nature.**

Gilbert & Epel (2009, 2015), *Ecological Developmental Biology*.

Pradeu (2011), A Mixed self: the role of symbiosis in development. *Biol Theory*

Dedeine F et al (2001) Removing symbiotic Wolbachia bacteria specifically inhibits oogenesis in a parasitic wasp. *PNAS*.

McFall-Ngai M (2002) Unseen forces: the influence of bacteria on animal development. *Dev Biol*.

Hooper (2001, 2004, 2005)

- => Rôle majeur dans la **physiologie**, le **métabolisme**, le **développement**, l'**immunité** (les êtres vivants 'germ-free' ont un système immunitaire défaillant)

Microbiote, cerveau et comportement

Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2012). Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 701-712.

- Influences réciproques
- **Stress** (Sudo, N. et al. Postnatal microbial colonization programs the hypothalamic–pituitary–adrenal system for stress response in mice. *J. Physiol*, 2004; Heijtz, R. D. et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior. *PNAS*, 2011).

E.g. séparation maternelle; stress chronique.

- **Cognition**
- **Emotion**
- Douleur, autisme, etc.

Modèle d'autisme chez souris (ASD): Hsiao... Mazmanian (2013), Microbiota Modulate Behavioral and Physiological Abnormalities Associated with Neurodevelopmental Disorders. *Cell*.

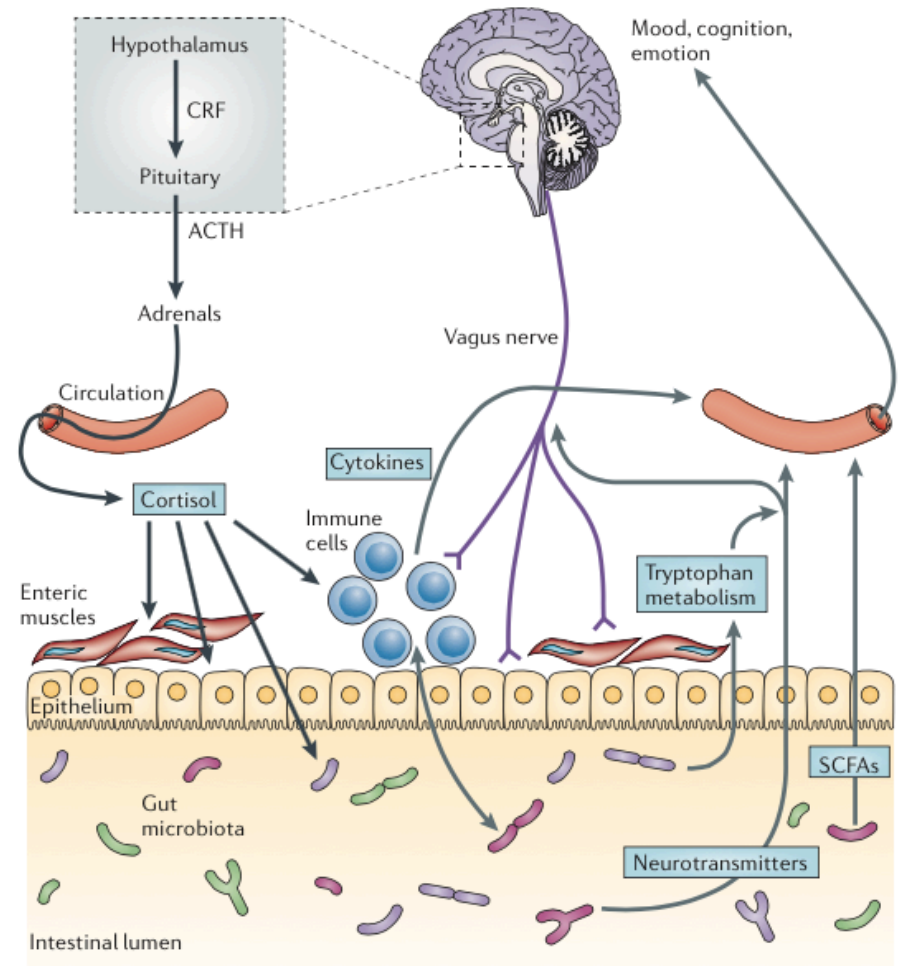


Figure 1 | Pathways involved in bidirectional communication between the gut microbiota and the brain. Multiple potential direct and indirect pathways exist

Le « virobiote » et la complexité des interactions hôte-microbes



→ Qu'est-ce que le « **virobiote** »?

Virgin (2014). The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*.

Duerkop & Hooper (2013). Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat. Immunol.*

→ Découverte de **virus mutualistes**.

→ Cela ne veut certainement pas dire qu'il n'existe pas de virus dangereux!

→ **Virus indispensables au cycle de vie.**

Ex : polydnavirus chez guêpes parasitoïdes (suppression de la RI de l'hôte)

Edson (1981), Espagne et al. (2004), Bézier et al. (2009)

→ Des virus parfois **protecteurs** :

Barton et al. (2007). Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature*. (modèle murin)

Oliver, K. M., Degnan, P. H., Hunter, M. S., & Moran, N. A. (2009). Bacteriophages encode factors required for protection in a symbiotic mutualism. *Science*.

Interactions « en poupée russe »



A symbiotic bacterium (*Hamiltonella defensa*) protects its aphid host (*Acyrthosiphon pisum*) against a parasitoid wasp (*Aphidius ervi*) by killing developing wasp larvae. In fact, the protective effect of this symbiotic bacterium is due to the presence of a symbiotic bacteriophage within the bacterium.

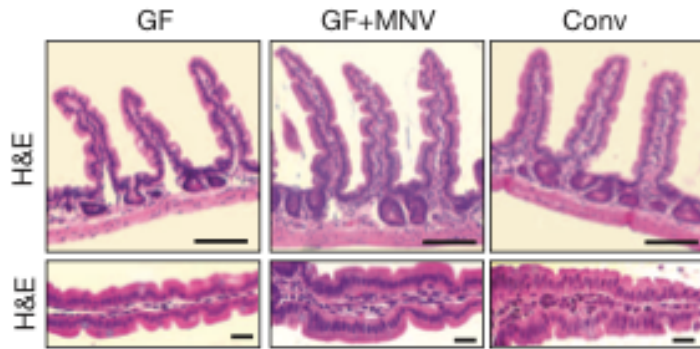
(Oliver et al. 2009. *Science*).

Une compétition entre deux virus!

Des virus qui « remplacent » des bactéries mutualistes?

Kernbauer et al. (2014) An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*.

- Norovirus murin (MNV), virus mutualiste chez la souris, qui restaure à lui seul des caractéristiques normales (*morphologie intestinale, fonction des lymphocytes*) chez des souris 'germ-free'.

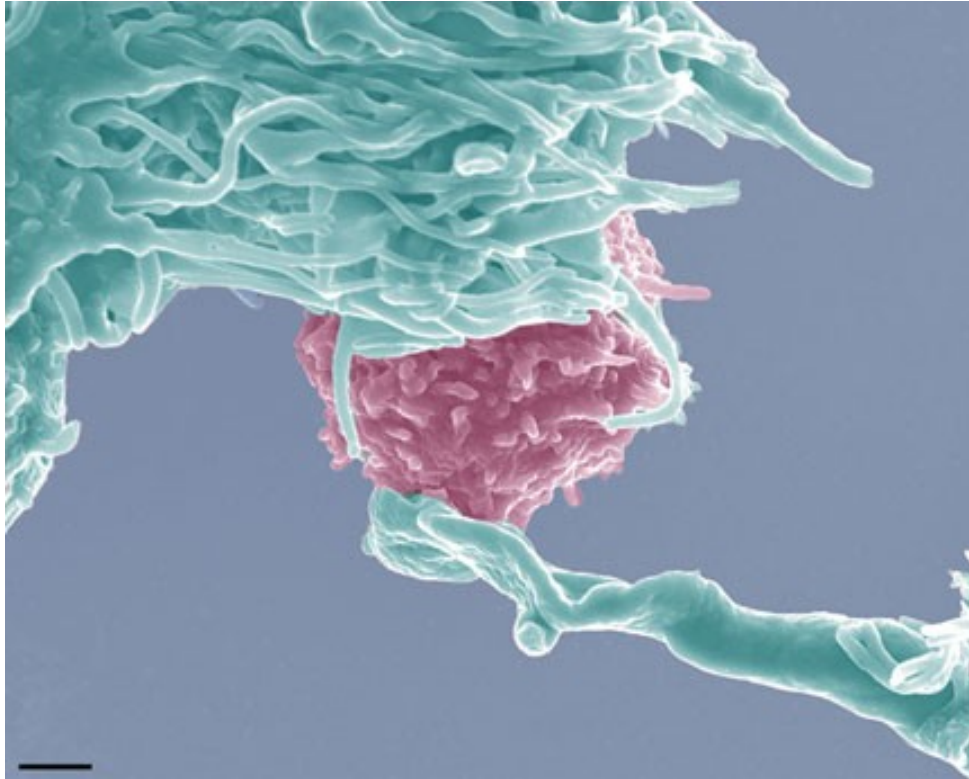


Message principal

→ Chaque « individu » biologique est un écosystème microbien complexe

4. Unifier la pluralité : le rôle décisif du système immunitaire

L'unification de composants hétérogènes, « multi-espèces »



- Comment ces composants hétérogènes sont-ils **réunis en un « tout »** doté d'une forte cohésion?
- Rôle du **système immunitaire**: inclusion/exclusion.
- ***E pluribus unum.***
- Comment est-ce que cela fonctionne? Pas fondé sur soi/non-soi, mais sur la “vitesse du changement”

PERSPECTIVES

ESSAY

The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity?

Thomas Pradeu, Sébastien Jaeger & Eric Vivier

NATURE REVIEWS | IMMUNOLOGY

Un « individu écosystémique »

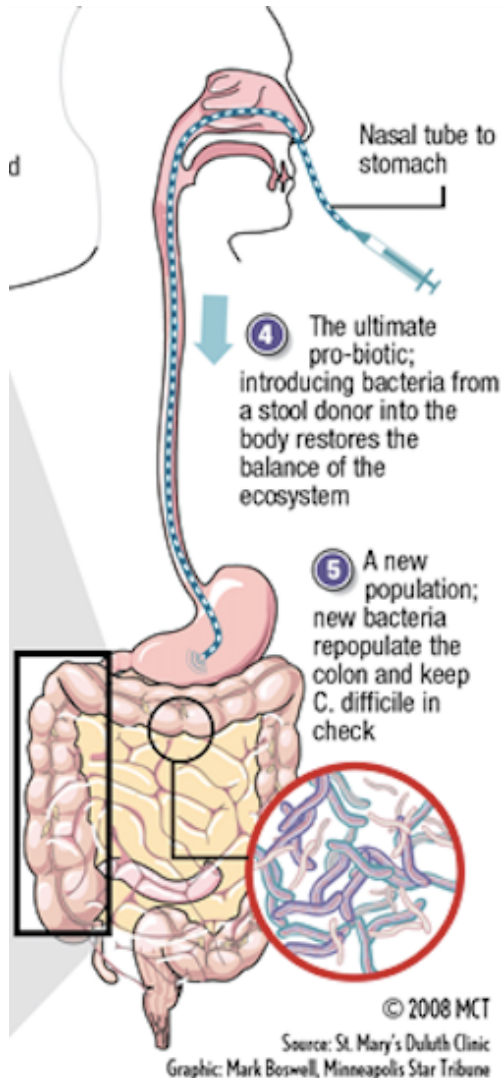
- Tout être vivant est un individu.
- Mais un individu **complexe**, « **pluriel** » et « **écosystémique** », en permanence construit à travers un dialogue avec le système immunitaire.

5. Thérapies au-delà du « soi »

Importantes conséquences thérapeutiques

- Il ne faut pas forcément **combattre** les microbes.
- **Restaurer les équilibres de l'organisme**
- **Maintenir/stimuler les symbiotes** (e.g., Barton et al., Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection, *Nature*, 2007).
- **Etablir un nouvel écosystème intestinal.**
Une défense de la transplantation fécale.

Importantes conséquences thérapeutiques



- Il ne faut pas forcément **combattre** les microbes.
- **Restaurer les équilibres de l'organisme**
- **Maintenir/stimuler les symbiotes** (e.g., Barton et al., Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection, *Nature*, 2007).
- **Etablir un nouvel écosystème intestinal.** Une défense de la transplantation fécale.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

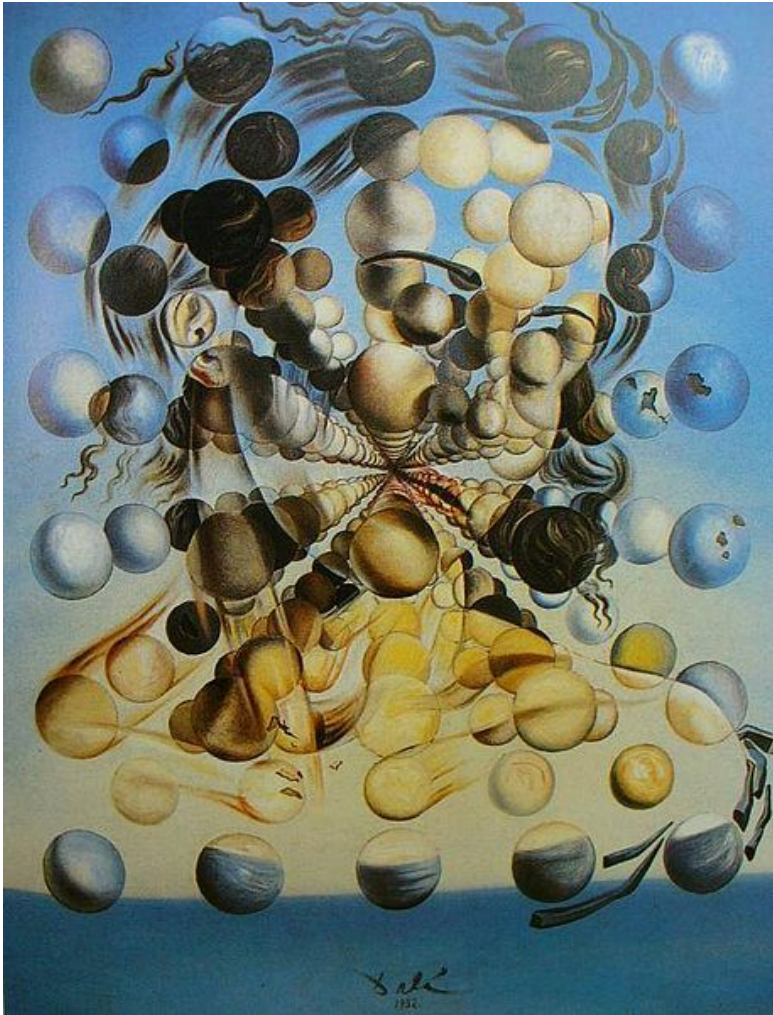
ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 31, 2013

VOL. 368 NO. 5

Duodenal Infusion of Donor Feces for Recurrent *Clostridium difficile*

« Galatea aux microbes »



Dali, *Galatea aux Sphères*

T. Pradeu, "Composite beings: Galatea of the Microbes", *The Philosophers' Magazine* 67, 2014

Conclusion

- La vision commune sur l'individualité biologique est inexacte.
- Cela influe sur notre conception de l'individualité et de l'identité en général.
- Une vision adéquate de l'individualité biologique doit prendre en compte le fait que **nous sommes massivement « microbiens »**, et que notre système immunitaire régule le corps à la fois par des *intégrations* et des *rejets*.
- **Sommes-nous tous des micro-organismes?** Oui et non.
- Tout être vivant est un **individu écosystémique**, i.e. l'unité d'une pluralité.
- Un objectif commun des biologistes et des philosophes est de comprendre **comment l'organisme tolère certains microbes et en rejette d'autres**.

Eléments supplémentaires

Autres pistes thérapeutiques

→ Virus oncolytiques

Miest, T. S., and Cattaneo, R. 2014. "New viruses for cancer therapy: meeting clinical needs." *Nature Reviews Microbiology* 12(1): 23-34.

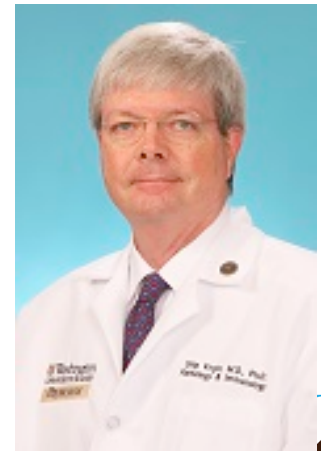
Parato, K. A. et al. 2005. "Recent progress in the battle between oncolytic viruses and tumours." *Nature Reviews Cancer* 5(12): 965-976.

Exemples de virus mutualistes

Type of mutualism	Virus	Host	Effect	References
Development	Polydnavirus	Parasitoid wasps	Indispensable for the development of the wasp eggs in the host	Espagne et al. (2004); Bézier et al. (2009); Edson et al. (1981)
	Endogenous retroviruses	Mammals	Made placentation possible	Dunlap et al. (2006); Dupressoir et al. (2009)
Protection against a pathogen or disease	Pararetroviruses	Plants	Protection against pathogenic viruses	Roossinck (2005)
	Herpesviruses	Humans	Decrease in HIV infection	Tillman et al. (2001)
		Mice	Protection against bacterial infections	Barton et al. (2007)
	Lymphotropic viruses	Mice	Protection against diabetes	Oldstone (1988)
	Oncolytic viruses	Mice, humans	Elimination of tumors	Parato et al. (2005); Miest and Cattaneo (2014)
	Retrovirus, with ongoing endogenization	Koalas	(Probably) Immune protection	Ryan (2009), Tarlinton, Meers and Young (2006)
	Bacteriophages	<i>Hamiltonella defensa</i> within aphid host	Elimination of parasitoid wasp	Oliver et al. (2009)
Invasion of new hosts or niches	Lysogenic bacteriophages	Bacteria	Elimination of bacterial competitors	Bossi et al. (2003)
	Bacteriophages	Bacteria	Invasion of host	Boyd and Brüssow (2002)
	Fungal virus	Fungus within a plant	Thermal tolerance	Márquez et al. (2007)

Co-infections

- Interactions (SI-P1-P2-...-Pi) (pathog, mutualistes)
- Alizon, S., & van Baalen, M. (2008). Multiple infections, immune dynamics, and the evolution of virulence. *The American Naturalist*.
- Groupe Herbert Virgin sur virus :
 - › **Barton et al. (2007). Herpesvirus latency confers symbiotic protection from bacterial infection. *Nature* 447, 326–329.**
 - › Virgin et al. (2009). Redefining chronic viral infection. *Cell*, 138(1), 30-50.
 - › Reese et al. (2014). Helminth infection reactivates latent γ -herpesvirus via cytokine competition at a viral promoter. *Science*, 345(6196), 573-577.
 - › Osborne et al. (2014). Virus-helminth coinfection reveals a microbiota-independent mechanism of immunomodulation. *Science*.
 - › Virgin (2014). The virome in mammalian physiology and disease. *Cell*, 157(1), 142-150.
 - › Mandl et al. (2015). Reservoir Host Immune Responses to Emerging Zoonotic Viruses. *Cell* 160(1), 20-35.
- Oliver et al. (2009).



ERC StG “IDEM” (Immunity, DEvelopment and the Microbiota: Understanding the continuous construction of biological identity)

- **2015-2020**
- Convergence **biology-philosophy**
- Role of the **microbiota** understood at the interface between developmental biology, microbiology and immunology.
- **Collaboration** with immunologists (Pasteur, CIML), microbiologists (Wisconsin), dev biologists (Swarthmore), philosophers (Sydney, Exeter).
- **In Bordeaux:** immunologists, medical doctors (Schaefferbeke, Blanco, etc.), neuroscientists (Nutrition and integrative neurobiology laboratory, S. Layé)

