

LE BRICOLAGE ÉVOLUTIF DE L'HUMAIN : DIVERSITÉ DES PATHOGÈNES ET IMMUNITÉ

■ Serge MORAND

La diversité des parasites et microbes infectieux fut une force de sélection importante dans l'évolution de notre espèce tout au long de son expansion en et hors d'Afrique, et en lien avec l'importance croissante de la domestication animale. Notre système immunitaire, élément essentiel de régulation physiologique, s'est adapté à cet accroissement exceptionnel de la diversité parasitaire (vers intestinaux, bactéries, virus, protistes sanguins, etc.). Cette adaptation de notre système immunitaire montre ses limites face à l'actuelle baisse de la biodiversité, et notamment de la diversité parasitaire, avec l'émergence de nouvelles maladies immunes. Ceci rend urgent de mieux comprendre les réponses immunes dans des contextes environnementaux variés et changeants. C'est le but d'une nouvelle discipline : l'immuno-écologie.

L'espèce humaine est issue d'une longue évolution en interactions constantes avec des environnements biologiques et physiques, eux-mêmes en continuels changements. Le climat, par ses

répercussions environnementales (glaciations, réchauffements climatiques, changements des régimes de mousson), a joué un rôle fondamental dans la démographie et la dispersion des humains en et hors Afrique, en Eurasie et aux Amériques. Au cours de ces phases de dispersion et de sédentarisation, les populations humaines se sont ainsi confrontées et acclimatées à des zones biogéographiques (et climatiques) bien différentes, avec des diversités locales en animaux et plantes qui ont probablement participé de leurs diversifications génétique et culturelle. L'adaptation à la digestion de certains aliments en est un bon exemple, comme la digestion du lait dans les populations agropastorales ou des racines et des tubercules dans les environnements peu adaptés à la culture des céréales (Hancock et coll. 2010). Les possibilités offertes à la domestication des plantes et des animaux, très variables entre zones biogéographiques, comme Jared Diamond (1997) et d'autres auteurs ont pu l'illustrer, ont également participé des différentes trajectoires de développement des systèmes socio-agronomiques.

Mais ici, nous allons évoquer comment des organismes peu visibles, microbes et parasites, éléments importants de la biodiversité, ont profondément affecté l'évolution humaine, en plus de son histoire. Pour une vision du rôle des parasites dans l'histoire humaine, la lecture de l'ouvrage de McNeill (1976), source d'inspiration du même Jared Diamond, est indispensable.

La diversité du vivant est constituée pour moitié de parasites

Plus de la moitié des organismes vivraient en parasite d'autres organismes. Le parasitisme est une association qui se caractérise par une interaction étroite entre un organisme,

le parasite, localisé dans les organes (comme le ténia dans le tube digestif), les cellules (le plasmodium agent de la malaria dans le sang), ou sur le corps (les puces ou les poux) d'un hôte et se nourrissant de ressources prélevées sur ce dernier. Divers travaux de recensement de la biodiversité montrent que la diversité du vivant est constituée pour une très grande part d'organismes parasites, qu'ils soient des vers (nématodes ou vers ronds, trématodes et cestodes ou vers plats), des arthropodes (puces, tiques, poux, acariens), des protozoaires (comme les amibes ou les trypanosomes), des champignons parasites ou des bactéries et virus infectieux. Ainsi, presque aucune plante ni aucun animal n'est indemne d'une infection par au moins une espèce de parasite, et les taux de description de nouvelles espèces de parasites augmentent régulièrement en raison du développement de nouvelles techniques moléculaires de recherche et d'identification (Morand et Krasnov 2013). Même les parasites peuvent être infestés par d'autres parasites.

L'évolution du vivant doit s'analyser en termes de co-diversification des organismes libres et de leurs parasites. De nombreuses études montrent une augmentation de la diversité des organismes parasites au cours de la diversification évolutive des organismes non parasites (qui sont nommés libres). Ainsi, parmi les vertébrés, oiseaux et mammifères hébergent une richesse parasitaire bien plus élevée que des groupes d'apparition plus ancienne comme les amphibiens, squamates (reptiles) et ostéichthyens (poissons). Les raisons de cette augmentation de la diversification des parasites chez les oiseaux et mammifères, comparativement d'apparition plus récente que les amphibiens, reptiles et poissons ne sont pas connues. Cependant, des travaux suggèrent que la diversification des faunes

parasitaires serait un accélérateur des taux de spéciation de leurs hôtes. Ainsi, la diversité des primates est corrélée à la diversité de leurs parasites qui auraient contribué à la diversification de leurs hôtes. Les mécanismes ne sont pas non plus connus. Une hypothèse est souvent avancée : l'importance de se défendre contre les parasites en évitant l'infection, par des défenses comportementales, ou en luttant contre elle, par des défenses immunitaires. L'évolution de ces deux modes de défense, comportementale et immunitaire, serait un formidable accélérateur d'adaptation des hôtes et potentiellement de leur spéciation.

L'humain, un animal très parasité

Parmi les mammifères, l'espèce humaine est une des espèces les plus parasitées. Ces parasites proviennent essentiellement de trois sources : des ancêtres d'*Homo sapiens*, ces parasites ayant donc été acquis en Afrique et, pour certains, ayant accompagné les sorties humaines hors de ce continent il y a 150 000 ans (hypothèse de l'« Out of Africa ») ; des parasites d'animaux sauvages acquis localement lors des dispersions/sédentarisation et ce jusqu'à nos jours ; et, finalement, des parasites liés à la domestication animale. Ainsi, une très bonne corrélation est observée entre l'âge de domestication des animaux et le nombre de parasites, ou le nombre de maladies infectieuses, que nous partageons avec eux. Ainsi, nous partageons plus de maladies infectieuses avec le chien qui a été domestiqué en Extrême Orient il y a 15 000 ans, qu'avec les camélidés (chameaux, dromadaires et lamas) qui ont été domestiqués beaucoup plus récemment, vers 2 000 ans en Asie Centrale, Asie Mineure, Proche-Orient et en Amérique du Sud. Plus la période historique de cohabitation avec une espèce animale est importante et plus nous partageons

des maladies infectieuses avec elle. Ces parasites se sont adaptés à la cohabitation entre humains et animaux domestiques.

D'une manière intéressante, les travaux de génétique moléculaire démontrent que si les animaux domestiques ont effectivement donné leurs lots de parasites, les humains ne sont pas en reste et, eux aussi, ont infecté leurs animaux domestiques en retour. La tuberculose bovine d'origine humaine en est un exemple. On peut raisonnablement imaginer une transmission des humains aux bovidés lors de la domestication des premiers bovins en Asie il y a 8 000 ans environ. Cette transmission aurait été possible en raison du petit nombre initial d'animaux subissant stress et syndrome de la domestication face à des populations d'éleveurs en plus grand nombre et, de ce fait, maintenant plus aisément de nombreux agents infectieux, dont l'agent de la tuberculose humaine. De même l'ascaris (nématode) du cochon serait issu de l'ascaris humain : les humains auraient transmis cette espèce de parasite aux premiers cochons, domestiqués également en Asie.

Les humains ont évolué avec un cortège parasitaire, lui aussi en évolution constante, issu des primates non humains, des animaux sauvages et des animaux domestiques. La biogéographie des parasites nous aide à comprendre les sources multiples de ces infections et les migrations de ces maladies infectieuses et parasitaires concomitantes aux premières migrations humaines, aux centres de domestication (principalement en Asie), aux premières mondialisations et routes commerciales, avec une dominance de l'Asie sur l'Indopacifique jusqu'au XV^e siècle, ou encore du rôle de la route de la soie, jusqu'au colonialisme européen et les traites esclavagistes.

L'évolution humaine qui a conduit des petits groupes à coloniser l'ensemble de la planète a offert aux parasites des conditions

exceptionnelles : des densités de populations qui se sont révélées rapidement importantes avec l'apparition des premières cités, vivant dans des milieux biogéographiques variés et en contact étroit avec des animaux domestiques et sauvages (Morand 2012).

Se reconnaître pour pouvoir se défendre contre les parasites

Face à cette diversité parasitaire, les organismes vivants, dont l'espèce humaine, ont développé des mécanismes d'évitement, de résistance et de tolérance aux parasites. L'immunité est un élément essentiel dans cette reconnaissance et élimination des parasites. Ce système qui nous semble si adapté à la défense contre les parasites se révèle être en fait le résultat d'un bricolage évolutif complexe issu de la contingence et des nécessités adaptatives.

Un premier constat est que l'immunité serait apparue chez les êtres vivants très tôt dans l'évolution comme un élément de régulation de l'homéostasie¹ interne, c'est-à-dire du contrôle des éléments du « soi ». Le cancer et ses cellules cancéreuses sont l'exemple de cet « échappement » au contrôle immunitaire du « soi ».

La reconnaissance, et le contrôle, des agents pathogènes seraient donc une « exaptation » au sens de Stephen Jay Gould et Elisabeth Vrba (1982), c'est-à-dire un détournement, un « recyclage » d'une fonction acquise antérieurement pour un tout autre

1. L'homéostasie, définie par Claude Bernard, est la capacité de l'organisme vivant à conserver son équilibre de fonctionnement, et donc sa survie, en dépit des contraintes qui lui sont appliquées. L'homéostasie est la maintenance de l'ensemble des paramètres de l'organisme qui doivent rester relativement constants (glycémie, température, etc.) (adapté de Wikipedia).

objectif et soumise à de nouvelles pressions sélectives, résultant en nouvelles adaptations. Ici une fonction initiale de reconnaissance et de contrôle du « soi » aurait été réutilisée pour une nouvelle fonction de reconnaissance et de contrôle du « non soi » : les agents infectieux, les parasites. Ainsi, la fonction de défense n'a pu apparaître au cours de l'évolution que parce qu'il existait déjà un système permettant de « se » reconnaître, c'est-à-dire de reconnaître et d'identifier la diversité des molécules, cellules et organes du « soi ».

Ce lien entre reconnaissance du « soi » et du « non soi » s'observe lors du développement embryonnaire des mammifères. La maturation d'une catégorie de cellules au sein de ce que l'on nomme les « cellules blanches » du sang, les lymphocytes, cellules particulièrement importantes de la réponse immune, se fait par un processus de diversification et de sélection dans un organe particulier, le thymus, à un stade précoce du développement de l'embryon. Une première phase consiste en la création d'une vaste diversité de cellules lymphocytes portant à la surface de leur membrane des motifs moléculaires variés. Cette grande diversité de lymphocytes est ensuite réduite sur la base d'une reconnaissance minimale par le soi. Cette reconnaissance s'effectue à l'aide d'autres petits motifs moléculaires situés sur la surface des cellules du thymus qui représente ainsi l'organisme, le soi. Les lymphocytes dont les motifs moléculaires reconnaissent trop facilement les motifs moléculaires des cellules du thymus sont éliminés. Cette élimination prévient l'apparition de maladies auto-immunes par des cellules de défense qui pourraient diriger leur action contre des cellules du soi. Mais, les lymphocytes qui ne reconnaissent aucun motif du soi sont également éliminés (Takahama 2006). Cette élimination prévient l'organisme

de répondre trop facilement à tout corps étranger et limite les risques d'allergies au pollen, aux aliments. Ainsi, la diversité lymphocytaire sélectionnée, ou répertoire, est directement dépendante de la diversité moléculaire du soi. Le système immunitaire est capable de reconnaître autant d'éléments du non soi, des parasites et des pathogènes en l'occurrence, que le soi est diversifié. La diversité du système immunitaire est dépendante de la diversité moléculaire de l'organisme, ce qui confère un certain répertoire de reconnaissance pour des éléments infectieux. On tient là un mécanisme d'explication potentielle du rôle des parasites dans la diversification de leurs hôtes.

Plus étonnant, le système immunitaire de la mouche drosophile se retrouve chez les mammifères, dont l'espèce humaine. Ces découvertes, qui ont valu la récente attribution du prix Nobel de médecine à Jules Hoffman, ont permis de montrer l'importance du système immunitaire constitutif non spécifique (les réponses inflammatoires et cellulaires non spécifiques qui s'observent dans l'inflammation locale à la suite d'une écorchure par exemple) par rapport au système immunitaire adaptatif spécifique (les réponses anticorps spécifiques et la mémoire immunitaire qui font suite à une infection par le virus de la rougeole par exemple). Le système adaptatif est unique aux vertébrés. Par contre, on retrouve des homologues du système de défense constitutif chez les plantes, les insectes et les vertébrés (Ausubel 2005). Cette première ligne de défense constitutive consiste en la production de petites molécules peptidiques à propriété antivirale ou antimicrobienne. Ce système de défense serait apparu très tôt dans l'évolution du vivant et on retrouve ses traces des plantes aux vertébrés. Toutes ces découvertes suggèrent que le système immunitaire des vertébrés, et donc

des humains, résulte de l'empilement et de l'interaction de différents systèmes immunitaires apparus tout au long de la diversification du vivant. Le système immunitaire est évolutivement complexe et de nombreuses régulations ont dû se mettre en place afin de préserver contrôle et homéostasie.

Les réponses immunitaires aux infections parasitaires qui se sont mises en place au cours de ce « bricolage » évolutif doivent s'envisager dans le maintien de cette homéostasie interne et des fonctions de régulation. Parallèlement, la diversification parasitaire a accompagné la complexification évolutive du système immunitaire.

Système immunitaire et diversité parasitaire

Nous connaissons de nombreux exemples de résistance génétique à des maladies infectieuses. Cela a constitué le paradigme de la santé humaine et vétérinaire, et même de la santé végétale : l'approche par parasite ou maladie infectieuse, la recherche des mécanismes de défense (génétique ou immunitaire), la gestion de l'infection par la sélection génétique de résistants chez les animaux ou chez les plantes ou par la vaccination chez les humains ou les animaux. Ce paradigme qui a permis de diminuer efficacement le fardeau parasitaire des humains et de leurs productions agricoles ne reconnaît cependant pas au moins trois aspects importants des relations entre parasites et systèmes de défense des hôtes.

Premièrement, les hôtes doivent faire face à des parasites multiples et variés vis-à-vis desquels les réponses de défense sont différentes et adaptées : de la production de petites molécules antimicrobiens non spécifiques à l'activation d'une réponse immunitaire complexe de

type lymphocytaire dirigée contre les infections microbiennes ou parasitaires. L'activation d'un type de défense doit se comprendre dans le cadre du maintien de l'homéostasie de l'organisme, c'est-à-dire du contrôle et de la régulation des différents types de réponses immunitaires.

Deuxièmement, les mécanismes de défense nécessitent un investissement énergétique souvent important : production de fièvre, production de cellules immunitaires et d'anticorps. L'activation de la défense immunitaire est coûteuse et impose donc à l'organisme d'allouer de l'énergie à celle-ci, potentiellement au détriment d'autres fonctions comme la reproduction par exemple. Ainsi l'activation du système immunitaire dans le cadre d'une grippe virale peut accroître de 20 % le niveau de consommation du métabolisme. Nous sommes fatigués à la guérison, lors de la convalescence, non pas en raison des traitements médicamenteux que nous avons dû prendre mais en raison de l'effort énergétique considérable que notre organisme a dû fournir pour activer le système immunitaire.

Troisièmement, les parasites soumis à cette « attaque » immunitaire ne restent pas sans réponse, et ont développé des mécanismes d'évitement en changeant les motifs moléculaires d'identification afin d'échapper à la reconnaissance, ou de franche attaque du système immunitaire. On peut assister à une véritable course aux armements que l'hôte peut payer, notamment par l'apparition de maladies auto-immunes. En effet, comme précédemment souligné, la reconnaissance du non soi est dépendante de la reconnaissance du soi. L'activation prolongée et soutenue du système immunitaire peut entraîner celui-ci à s'attaquer au soi. Certaines arthrites sont consécutives à des infections microbiennes.

L'émergence d'une discipline : l'immunoécologie

Ces observations ont mené à l'émergence d'une nouvelle discipline, l'immunoécologie. Cette discipline part du postulat que l'immunité est une fonction et un trait d'histoire de vie des organismes, comme la reproduction ou le métabolisme. Ancrée dans les sciences de l'évolution par ses liens avec l'écologie comportementale, l'immunoécologie analyse la fonction immune des individus en termes de stratégie d'investissement dans la défense. Partant d'observations et d'expérimentations démontrant le coût énergétique de la défense, les hypothèses testées se font dans un cadre théorique de mise en évidence de compromis, c'est-à-dire d'analyse coûts/bénéfices entre des investissements énergétiques limités pour des fonctions coûteuses comme la reproduction et la défense.

Les modèles biologiques étudiés sont des animaux sauvages, oiseaux et mammifères pour l'essentiel. Ce qui, paradoxalement, fait que les médecins ou les vétérinaires sont peu informés des résultats assez étonnants acquis par cette jeune discipline, comme les exemples suivants vont le montrer.

Divers travaux de manipulation du système immunitaire (son activation ou sa suppression par exemple) ou de manipulation de la pression parasitaire ont montré que les réponses immunitaires sont effectivement coûteuses et qu'elles se font au détriment de la reproduction : retard de maturité, diminution de la taille des portées.

Des analyses comparatives ont montré qu'un investissement plus important dans la défense immunitaire, comme la taille relative des organes de l'immunité ou le taux de lymphocytes circulants, est corrélé à la diversité de parasites à laquelle l'espèce est confrontée. Cet investissement plus important dans

la défense se « paye » en terme de diminution dans l'investissement dans d'autres fonctions coûteuses comme la reproduction, estimée par taille des gonades ou la taille des portées, ou même pour des organes à fonctionnement coûteux comme le cerveau, estimé par sa taille relative.

Depuis Darwin, les îles et leurs faunes insulaires sont des laboratoires privilégiés d'étude de l'évolution. Les animaux isolés sur les îles - qu'ils soient issus d'une diversification sur place, comme les pinsons de Darwin, ou d'une acclimatation insulaire de lignées continentales - montrent des taux d'infection et des diversités parasitaires réduits par rapport à leurs congénères ou relatifs en milieu continental. On observe également chez ces animaux une baisse de la diversité génétique pour des gènes de l'immunité et une baisse des niveaux d'investissement dans des organes, fonctions et réponses de l'immunité (Lindstrom et coll. 2004). Partant de l'hypothèse que l'immunité est coûteuse, cette baisse d'investissement dans l'immunité, ou immunocompétence, s'expliquerait par les faibles risques parasitaires en milieu insulaire. Des fonctions coûteuses sont maintenues que si elles sont utiles. Une réallocation des ressources vers d'autres tâches coûteuses est observée chez ces animaux insulaires comme l'investissement dans la reproduction avec un poids accru des nouveau-nés à la naissance. Ces observations vont dans le même sens que celles concernant la disparition des capacités de vol chez les oiseaux insulaires ayant évolué sous pression de prédation faible.

Un autre résultat surprenant est le lien entre sommeil et défense immunitaire. Les animaux présentant un fort investissement dans l'immunité, estimé par le taux de lymphocytes circulant, sont également de gros dormeurs. L'hypothèse étant que le sommeil permet d'économiser de l'énergie et de l'allouer à la production de cellules

immunitaires nécessaires pour faire face aux risques d'infection élevés chez ces espèces.

Ces quelques résultats interrogent sur les applications potentielles de l'immunoécologie. Cette discipline n'est-elle qu'une discipline naturaliste, passionnante par ses contributions à la connaissance du vivant et de la biodiversité, ou peut-elle contribuer à gérer autrement les liens entre infection parasitaire et santé ?

Quand la baisse de biodiversité des pathogènes pose problème

Deux exemples, parmi bien d'autres, vont illustrer ce point.

Le contrôle puis l'éradication de la variole, que personne ne regrette évidemment, a conduit à l'abandon de la vaccination antivariolique. Une conséquence insoupçonnée a été de favoriser de nouvelles infections par des virus apparentés comme le monkey pox ou d'autres orthopox virus. La vaccination antivariolique assurait ainsi une protection contre d'autres virus apparentés.

Plus étonnant, la baisse de la biodiversité parasitaire peut entraîner l'émergence des maladies auto-immunes. Une pathologie en émergence, les ulcères d'origine microbienne à *Helicobacter pylori*, est liée à la disparition des vers parasites. De nombreuses personnes souffrent d'ulcères stomacaux dus à la bactérie *Helicobacter pylori*. L'émergence de cette pathologie, et la difficulté de les soigner par des médicaments conventionnels, a conduit à s'interroger sur l'origine et les mécanismes responsables de ces ulcères. Les réponses du système immunitaire, qui sont soumises à des mécanismes de régulation et de maintien de l'homéostasie, en sont responsables. Très schématiquement, le système immunitaire confronté à une infection répond par deux voies,

nommées TH1 ou TH2, en fonction du type de parasites rencontrés, microbes (virus ou bactéries) ou parasites (vers helminthes). Confrontée à des microbes, la voie TH1 est activée en initiant une réponse de type humoral inflammatoire. Confrontée à des ténias ou des nématodes, la voie TH2 de type cellulaire est activée. L'activation d'une voie particulière est régulée par l'activation de l'autre voie. La pathologie de l'ulcère à *H. pylori* est due à la dérégulation de l'activation de la voie TH1 exacerbant la réponse inflammatoire et conduisant à l'ulcération. La non-régulation de la voie TH1 par la voie TH2 s'explique par la disparition des nématodes et ténias dans le mode de vie occidentalisé. En effet, les populations humaines des pays développés, et des pays émergents, ne sont plus en contact avec les vers parasites du fait des changements de mode de vie (élévation du niveau de vie, amélioration de l'hygiène, modification des régimes alimentaires). Cependant, les bactéries sont toujours là. Leur présence active les réponses immunitaires qui ne sont plus régulées du fait de l'absence d'autres formes de parasites. Devant l'impossibilité de traitement médicamenteux, des praticiens ont eu recours à l'helminthothérapie. Des œufs de vers (schistosomes ou nématodes) sont administrés aux patients afin de restimuler la voie TH2 et d'agir sur la régulation de la balance TH1/TH2 (Hunter et McKay 2004). Effectivement, la stimulation de la voie TH2 par ces vers parasites diminue la réponse inflammatoire de la voie TH1 et conduit à la guérison de l'ulcère.

La biodiversité des parasites a profondément impacté l'évolution complexe du système immunitaire en charge de la défense contre ces parasites et de l'homéostasie interne. La connaissance de l'évolution de ces interactions et de cette diversité pourrait faire progresser les sciences de la santé dans un monde où les parasites disparaissent mais où les maladies auto-immunes progressent.

Résister ou tolérer

La vision paradigmatique de la défense contre les parasites est le contrôle et l'élimination des parasites par l'organisme. Cependant, cette élimination peut s'avérer coûteuse énergétiquement et causer des dommages collatéraux comme l'auto-immunité. Les travaux sur les plantes fournissent un nouveau modèle de réflexion sur leur mode de gestion des infections parasitaires. Les recherches ont mis en évidence des stratégies adaptatives chez les plantes qui peuvent choisir de tolérer le parasitisme plutôt que de tenter de résister ou d'éliminer l'infection (Baucom et de Roode 2011). Ces travaux ont stimulé également les recherches en immunoécologie chez les animaux, où il est montré que différents mécanismes du système immunitaire peuvent opérer, soit avec une résistance à l'infection, coûteuse en termes d'activation du système immunitaire, soit avec une tolérance à l'infection, coûteuse par le prélèvement énergétique des parasites (pour leur propre reproduction). Les stratégies de résister ou de tolérer sont analysées en fonction de leurs coûts et bénéfiques : faut-il tolérer des parasites, ce qui ne coûte pas excepté leur prélèvement énergétique mais laisse libre l'exploitation parasitaire, ou leur résister, activité coûteuse et potentiellement porteuse d'auto-immunité. Les recherches sont actives dans cette nouvelle vision. Elles ne pourront qu'alimenter les réflexions en santé végétale, vétérinaire et humaine.

En conclusion

Le détournement d'une fonction de maintien de l'homéostasie vers le contrôle des infections microbiennes et parasitaires est une des grandes innovations du monde vivant. Le système immunitaire, issu d'un long processus évolutif, s'est complexifié en interaction avec la diversification

évolutive des faunes parasitaires. Paradoxalement, en raison de la baisse actuelle de la biodiversité parasitaire, on assiste à l'émergence de nouvelles pathologies humaines (ulcères, asthmes) ou de sensibilités à des agents infectieux. Les sciences de la biodiversité, évolution et écologie, nous éclairent sur les mécanismes proximaux et leurs conséquences ultimes. Elles devraient aussi pouvoir éclairer les praticiens de la santé.

BIBLIOGRAPHIE

- Ausubel F. M., 2005. Are innate immune signaling pathways in plants and animal conserved ? *Nature Immunology*, 6, 973-979.
- Baucom R. S., de Roode J. C., 2011. Ecological immunology and tolerance in plants and animals. *Func. Ecol.*, 25, 18-28.
- Diamond J., 1997. *Guns, germs and steel: the fate of human societies*. Norton, New York.
- Gould S. J., Vrba E. S., 1982. Exaptation - a missing term in the science of form. *Paleobiology*, 8, 4-15.
- Hancock A. M. et al., 2010. Human adaptations to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *PNAS*, 107, 8924-8930.
- Hunter M. M., McKay D. M., 2004. Review article: Helminths as therapeutic agents for inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Therapeut.*, 19, 167-177.
- Lindstrom K. M. et al., 2004. Immunological investments reflect parasite abundance in island populations of Darwin's finches. *Proc R Soc London B*, 271, 513-1519.
- McNeill R., 1976. *Plagues and people*. Anchor Press, New York.
- Morand S., 2012. Phylogeography helps with investigating the building of human parasites communities. *Parasitology* (on line).
- Morand S., Krasnov B. R. (eds), 2010. *The biogeography of host-parasite interactions*. Oxford University Press, Oxford.
- Takahama Y., 2006. Journey through the thymus: stromal guides for T-cell development and sélection. *Nature Reviews*, 6, 127-135.