

molécules agissent sur les bactéries, les champignons et les protozoaires. En outre, les anticorps qui se lient aux magainines se fixent également aux cellules épithéliales humaines, telles celles de la peau et de la paroi intestinale : on doit en conclure que l'homme synthétise aussi des molécules analogues pour se défendre rapidement contre les agents pathogènes.

La découverte d'antibiotiques et de stratégies de défense originales chez les invertébrés devrait encourager les immunologistes à reprendre l'étude de stratégies de défense inédites qui, aujourd'hui, dorment dans les « tiroirs » de la recherche immunologique. Qui sait combien de médicaments restent à découvrir là ?

Les biologistes ont trop négligé l'étude des systèmes de défense des invertébrés. Aujourd'hui, ils découvrent de nouvelles caractéristiques des fonctions de défense, chez tous les êtres vivants, et l'étude d'organismes ancestraux nous renseigne sur le fonctionnement de leurs descendants actuels.

On ne comprendra les réactions immunitaires complexes des vertébrés qu'en analysant des systèmes de défense moins complexes, notamment celui des invertébrés. Les immunologistes cherchent à comprendre les mécanismes de l'évolution, à préciser le fonctionnement du système immunitaire et à appliquer leurs découvertes à la mise au point de traitements. Metchnikoff reste le saint patron de ces recherches.

Gregory BECK est professeur de biologie à l'Université de Boston. Gail HABICHT est professeur de médecine interne à l'Université de Stony Brook.

H.G. BOMAN et D. HULTMARK, *Cell-Free Immunity in Insects*, in *Annual Review of Microbiology*, vol. 41, pp. 103-126, 1987.

G. BECK et G.S. HABICHT, *Primitive Cytokines : Harbingers of Vertebrate Defense*, in *Immunology Today*, vol. 12, n° 3, pp. 180-183, juin 1991.

Jules A. HOFFMAN et C. HETRU, *Insect Defensins : Inducible Antibacterial Peptides*, in *Immunology Today*, vol. 13, n° 10, pp. 411-415, octobre 1992.

Primordial Immunity : Foundations for the Vertebrate Immune System, sous la direction de G. Beck, E.L. Cooper, G.S. Habicht et J.J. Marchalonis, numéro spécial d'*Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 712, 31 mars 1994.

Les requins et l'origine de l'immunité des vertébrés

GARY LITMAN

Les requins, qui existent depuis plus de 450 millions d'années, nous renseignent sur l'évolution du système immunitaire.

Il y a quelque 500 millions d'années, l'ancêtre de tous les vertébrés à mâchoires apparut dans les eaux chaudes de la vaste mer primitive qui recouvrait la Terre. On connaît mal cet animal, mais certains paléontologues supposent qu'il ressemblait aux placodermes, des poissons plus tardifs, connus par les fossiles qu'ils ont laissés. Ces créatures, longues parfois de sept mètres, étaient recouvertes de plaques osseuses qui protégeaient la tête et le thorax.

Retrouver un placoderme vivant est un rêve de bien des biologistes, car nous aurions alors un témoin de l'évolution ; nous pourrions observer comment fonctionnait le système immunitaire primitif, l'un des constituants les plus complexes des organismes vivants, dont l'apparition suivit de peu celle des vertébrés à mâchoires. Cette transition est l'une des principales étapes de l'évolution, car elle a favorisé l'apparition d'animaux plus évolués, notamment les animaux terrestres, et finalement l'homme. Des systèmes immunitaires complexes et adaptatifs sont vraisemblablement apparus avec les premiers vertébrés. Les systèmes immunitaires des invertébrés d'aujourd'hui, qui ressemblent probablement à ceux de leurs ancêtres, n'ont pas cette capacité d'adaptation.

Toutefois, les placodermes et leurs ancêtres ont disparu depuis longtemps. Le rêve est-il anéanti ? Non, car ces animaux ont laissé des descendants qui leur ressemblent : les requins, les raies et les chimères (des poissons marins cartilagineux aux dents broyeuses). Ces animaux, dont le système immunitaire a sans doute peu changé, voire pas

du tout, depuis leur apparition, il y a quelques centaines de millions d'années, nous donnent un aperçu de cette période ancienne.

Avec mes collègues, nous étudions le système immunitaire de quelques-uns de ces animaux. Comme on s'y attendait, ce système immunitaire diffère de celui d'animaux plus récents, tels les grenouilles, les singes ou l'homme. En revanche, nous avons découvert que ces systèmes immunitaires ancestraux protègent aussi bien, si ce n'est mieux, que leurs équivalents plus récents contre les maladies et contre les infections.

Cela n'est peut-être pas très surprenant : la sous-classe des élasmobranches, à laquelle appartiennent les requins et les raies, est apparue il y a plus de 450 millions d'années (*Homo sapiens sapiens* a tout au plus 200 000 ans) et elle a survécu à plusieurs extinctions en masse qui ont éliminé d'innombrables espèces. Ce succès évolutif tient sans doute partiellement à une efficacité particulière de leur système immunitaire. En identifiant les caractéristiques du système immunitaire des élasmobranches, nous préciserons le fonctionnement des défenses humaines.

Double immunité

Le système immunitaire assure une double protection : par l'immunité humorale et par l'immunité cellulaire. Les agents de l'immunité humorale sont les globules blancs nommés lymphocytes *B*, qui produisent des anticorps ; présentes à la surface des lymphocytes *B*, ces molécules se lient

aux molécules étrangères, les antigènes, portées par les bactéries et les virus nuisibles qui envahissent parfois le sang. Une fois ces complexes antigènes-anticorps formés, d'autres cellules immunitaires détruisent les bactéries et les virus. L'homme a cinq principaux types d'anticorps, ou immunoglobulines.

Chaque lymphocyte *B* produit un seul type d'anticorps, qui reconnaissent tous le même antigène. Dès qu'un anticorps se lie à l'antigène dont il est spécifique, le lymphocyte *B* qui porte l'anticorps est stimulé : il prolifère tout en sécrétant les anticorps. La plupart des milliards de lymphocytes *B* de l'organisme fabriquent des anticorps tous différents : quand un lymphocyte *B* naît, un mécanisme génétique, qui associe des composantes aléatoires et innées, lui confère la capacité de fabriquer un unique type de « récepteur » (la partie de l'anticorps qui se lie à l'antigène). C'est cette diversité des récepteurs d'antigènes qui confère à l'immunité humorale son vaste champ d'action. Le terme « humoral » provient de ce que les anticorps sont libérés dans les liquides corporels, jadis nommés humeurs.

D'autres globules blancs nommés lymphocytes *T* assurent l'immunité cellulaire. Contrairement aux lymphocytes *B*, les lymphocytes *T* ne produisent pas d'anticorps, mais reconnaissent les antigènes portés par d'autres cellules, grâce à leurs récepteurs. Ils interviennent, par exemple, dans les rejets de greffes et dans l'élimination des cellules tumorales.

L'organisme reconnaît les antigènes étrangers grâce aux anticorps et aux