

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

récepteurs des lymphocytes *T*. Bien que les cellules de l'immunité humorale et celles de l'immunité cellulaire soient différentes, elles coopèrent au cours des réactions immunitaires. Ainsi, les lymphocytes *T* règlent le fonctionnement des lymphocytes *B*.

À certains égards, le système immunitaire des requins ressemble à celui de l'homme. Les requins ont une rate qui, comme chez l'homme, produit beaucoup de lymphocytes *B*. Quand un requin est immunisé, c'est-à-dire quand on provoque une réaction immunitaire par injection d'un antigène, ses lymphocytes *B* produisent des anticorps. De même pour l'immunité cellulaire : comme l'homme, les requins ont un thymus qui libère les lymphocytes *T* après une phase de maturation. De surcroît, les lymphocytes *T* des requins portent des récepteurs, et nous avons montré que la diversité de ces récepteurs résulte des mêmes mécanismes génétiques que ceux qui assurent la diversité des anticorps humains. Les lymphocytes *T* des requins sont également responsables des rejets de greffes, mais, au moins dans le cas des greffes de peau, le rejet est moins rapide que chez l'homme (il survient au bout de plusieurs semaines seulement).

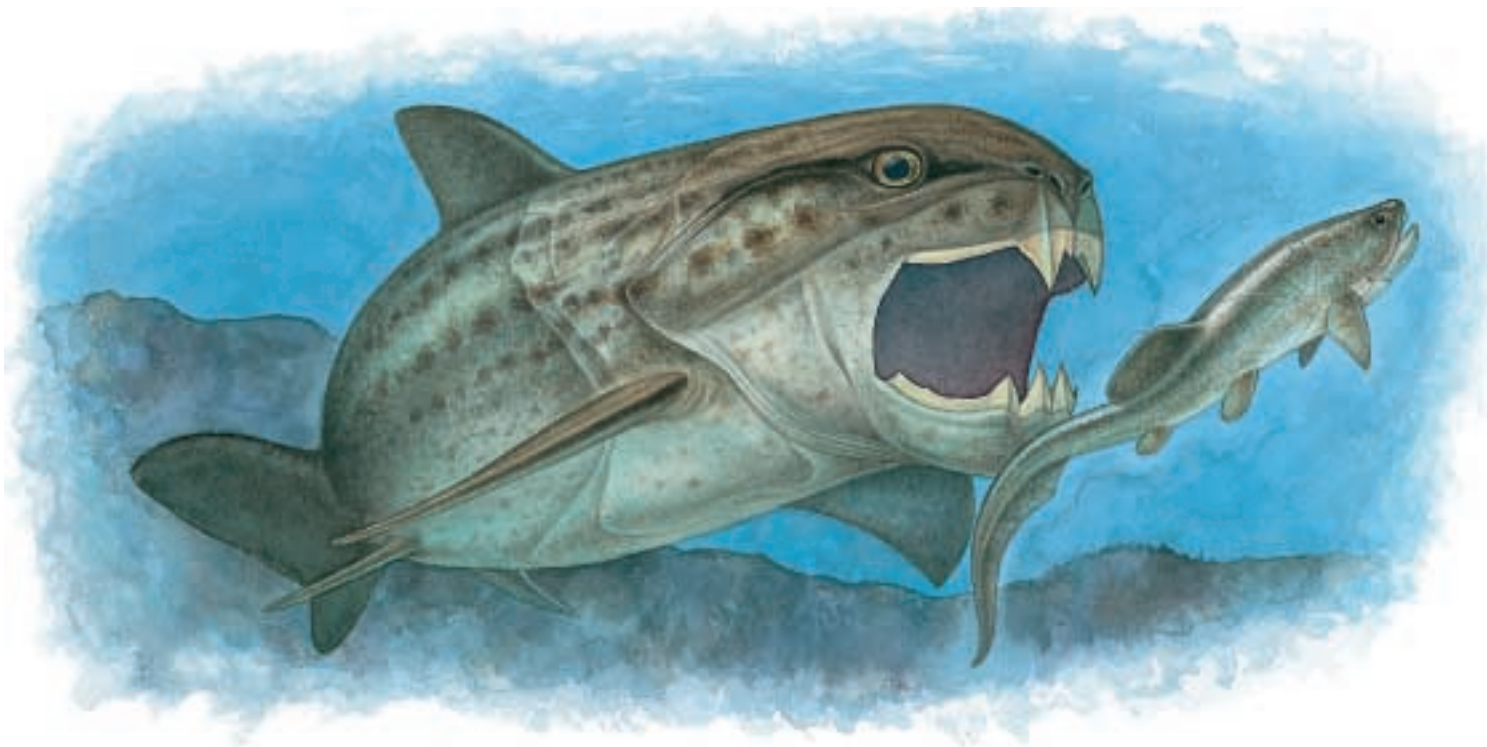
Malgré ces ressemblances, le système immunitaire d'un poisson cartilagineux tel que le requin diffère de celui de l'homme par des aspects importants. Par exemple, les poissons cartilagineux ont seulement quatre classes d'immunoglobulines (l'une d'elles ressemble à une des cinq classes d'immunoglobulines humaines). De plus, les anticorps du requin n'ont pas la précision qui permet aux anticorps humains de distinguer des types de bactéries quasi semblables. Enfin, le système de défense des requins est dépourvu d'un mécanisme qui, chez l'homme, améliore la lutte contre les agents infectieux : chez l'homme, la liaison entre les anticorps et leur antigène est renforcée lors des réactions immunitaires prolongées.

Pour autant, le système immunitaire des requins n'est pas moins bien adapté aux besoins de l'organisme que celui de l'homme ou des autres mammifères. La nature spécifique de ce système immunitaire ancestral reflète tous les détours qu'a suivis le système immunitaire au cours de l'évolution : l'évolution, au moins en ce qui concerne le système immunitaire, n'a pas toujours progressé avec l'inexorable continuité qu'on lui attribue souvent.

Un récepteur par antigène

Nous avons surtout étudié le système immunitaire humoral du requin à cornes californien, un animal tacheté d'une cinquantaine de centimètres de long. Chez cet animal, comme chez tous les vertébrés, la diversité des récepteurs des antigènes est d'origine génétique. Chaque récepteur antigénique est constitué de deux protéines (des enchaînements d'acides aminés) : une «chaîne lourde» et une «chaîne légère». À de rares exceptions près, un anticorps est constitué de deux paires de chaînes et a, ainsi, deux sites récepteurs d'antigènes. La nature et l'arrangement des acides aminés de la chaîne lourde et de la chaîne légère déterminent le récepteur et, par là même, l'antigène qui s'y lie.

Quel que soit leur site de production, les chaînes d'acides aminés sont codées par des gènes du noyau cellulaire. Ainsi les récepteurs des antigènes sont des chaînes d'acides aminés définies par des gènes des lymphocytes *B*. Trois types de segments géniques assurent la production des récepteurs des antigènes : le segment *V* (pour *variable*), *D* (pour *diversité*) et *J* (pour *jonction*). Les acides aminés de la chaîne lourde sont codés par ces trois types de segments, tandis que la chaîne légère est



1. LES PLACODERMES, dont il ne reste que des fossiles, auraient été parmi les premiers animaux à bénéficier d'un système immunitaire adaptable et complexe.