

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

DES Biologie Médicale
Cambodge - septembre 2009

CM4.3
Fonction des anticorps et applications

Bertrand Bellier
UPMC CNRS
Immunology Immunopathology Immunotherapy
Pitié-Salpêtrière - Paris - France
bertrand.bellier@upmc.fr

i³
immunology
immunopathology
immunotherapy

Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Anticorps et Mécanismes effecteurs

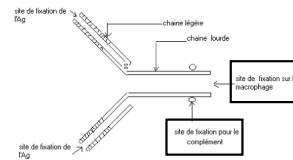
- **Mécanisme effecteur direct :**
 - Fixation et Neutralisation de l'antigène (pathogène) par l'anticorps
 - Empêche fixation de l'Ag sur récepteur
 - Bloque l'infection ou la toxicité

Agglutination
Neutralisation



• **Mécanisme effecteur indirect :**

- Suite à la reconnaissance de l'Ag par la partie Variable des Ig, interaction de la partie Constante CH: avec protéines, cellules ou tissus qui assurent la fonction effectrice de la RIH



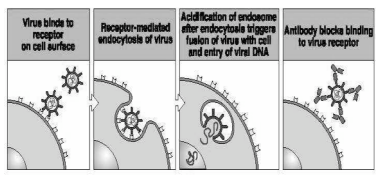
Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Anticorps et Neutralisation de l'agent infectieux

- **Neutralisation :**
interdit la fixation du pathogène sur son récepteur membranaire:
- Bloque l'infection virale:

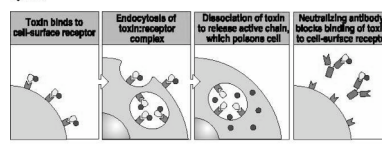
Figure 7.20a



© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

- Bloque l'action des toxines

Figure 7.20b



© 2000 Garland Publishing/Elsevier Science

Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

AC neutralisants

Mechanisms:

- Neutralization by inhibition of attachment or adhesion (a) of virus to the cell surface
- Neutralization by aggregation of virions (b)
- Neutralization by inhibition of fusion of viral and cellular membranes (c)
- Neutralization by inhibition of endocytosis (d)
- Neutralization by inhibition of non-fusion uncoating (e)
- Neutralization by inhibition of events following primary uncoating, (f) i. e. after the enveloped virus has lost its membrane and entered the cytoplasm,
- Neutralization by antibody binding virus following attachment (g)
- Neutralization by inhibition of release of progeny virus from the infected cell (h)
- Complement-dependent neutralization (i)
- Infectivity enhancement by intrinsically neutralizing antibodies (j)

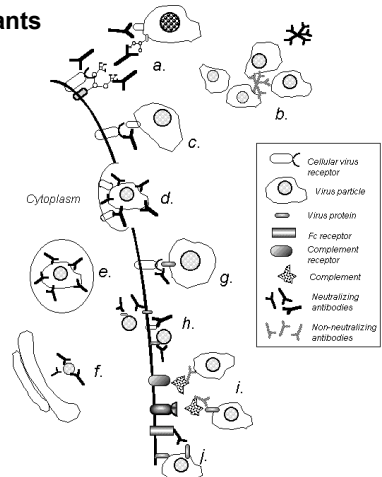
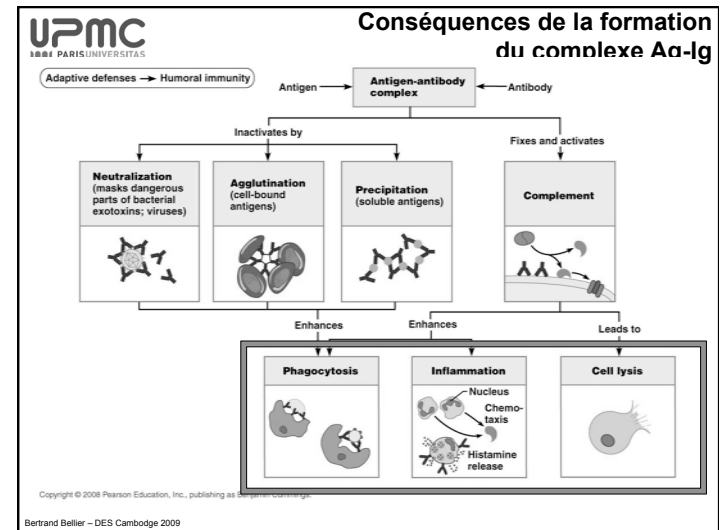
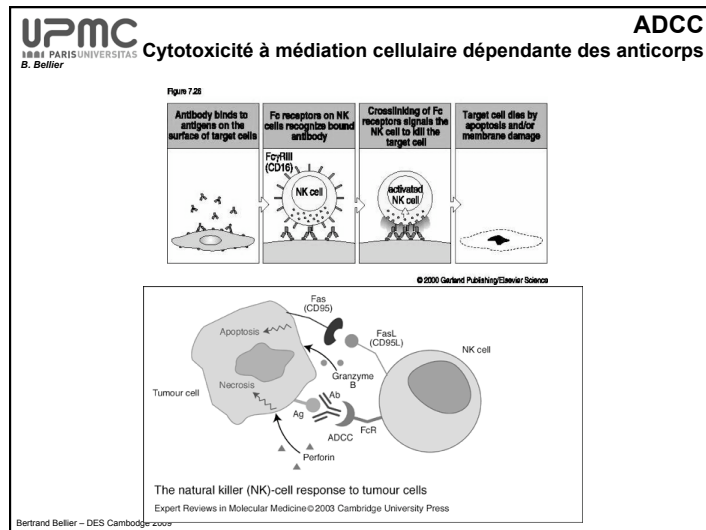
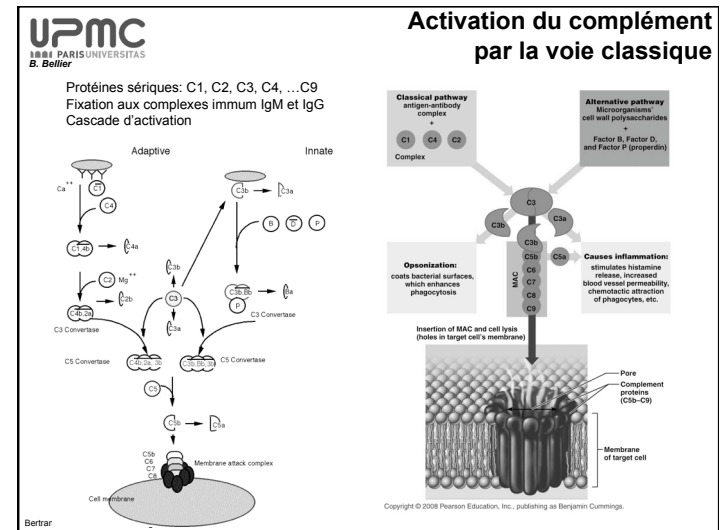
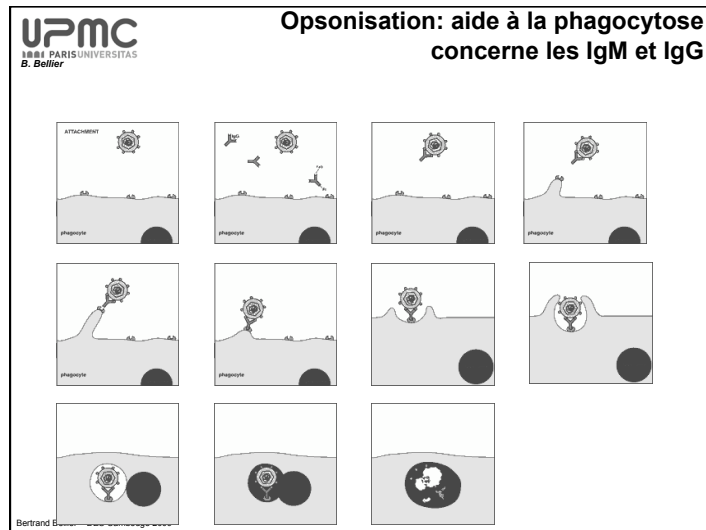


Fig. 4. Examples of virus neutralization (a-i) as well as antibody dependent enhancement (ADE) mediated by antibodies (j).

Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

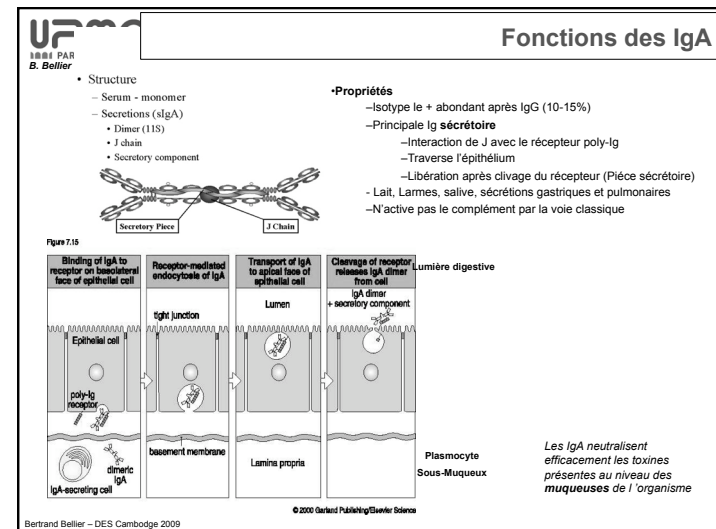
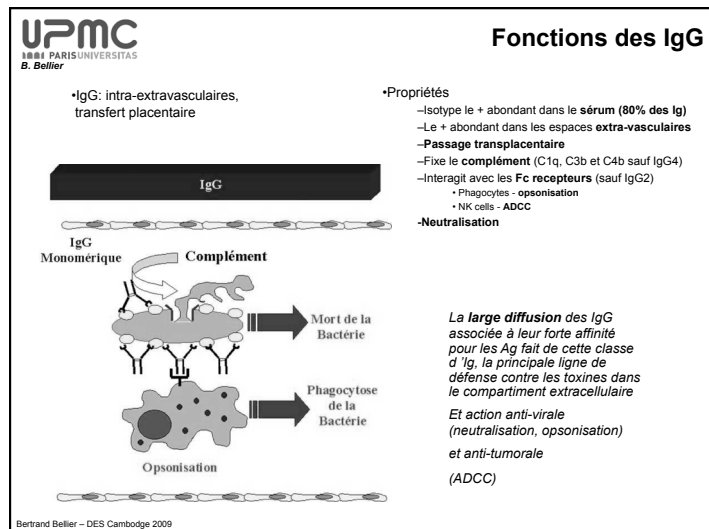
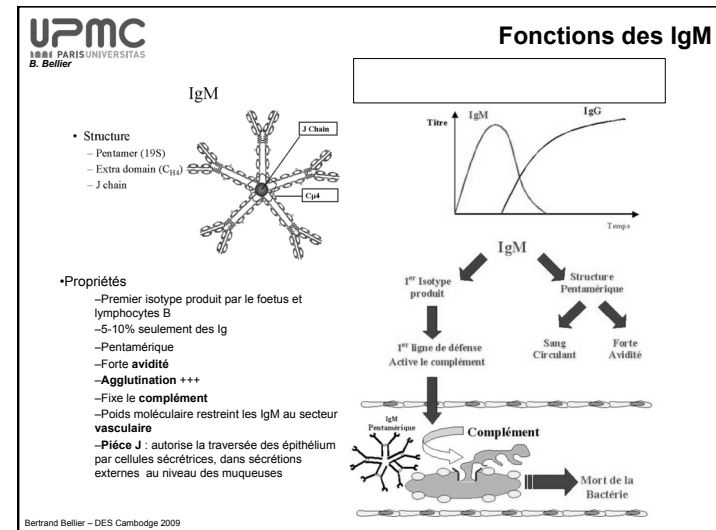


UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Spécificité des fonctions effectrices en fonction de la classe des Ig

	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA1	IgA2	IgM	IgE	IgD
PM	150	150	150	150	150-600	150-600	9000	190	150
H	g1	g2	g3	g4	a1	a2	m	e	d
TS(mg/ml)	9	3	1	0.5	3	0.5	1.5	0.003	0.03
T1/2 (jours)	23	23	8	23	6	6	5	2.5	3
T placenta	+	+/-	+	+	-	-	-	-	-
T muqueuse	-	-	-	-	++	++	+	-	-
+ Cpl	+	+/-	+	+	-	-	+++	-	-
Se lie RFc	++	+/-	++	+	-	-	+/-	-	-
Dégranul Mastocytes	-	-	-	-	-	-	-	+	-

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009



UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Allergie et défense anti-parasitaire

IgE:

Propriétés

- Ig sérique la plus rare ($5 \cdot 10^{-5}$ mg/ml)
- Action après fixation sur Rfc des Mastocytes et Basophiles
- Responsables des réponses d'hypersensibilité immédiate
 - Médiateurs de l'allergie
- Rôle dans les défenses anti-parasitaires (Helminthes)
 - Récepteur pour le Fc des éosinophiles (RFc ϵ 1 = haute affinité)
- Ne fixe pas le complément

Type I hypersensitivity (allergic) reaction

Expulsion biphase des nématodes de l'intestin

réponse épithéliale réponse inflammatoire (TNF, IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13)

antigènes parasitaires LT mastocytes (infant) éosinophiles (ADCC) stimulation des cellules capsaïdiformes, aggrégation, perméabilité aggrégation, libération de médiateurs nématode absence de nématode (nématocytose)

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

Classe (isotype)	Structure	Caractéristiques principales	Mode d'action
IgM		- Base de la réponse primaire - Faible affinité, forte avidité	- Neutralise - Agglutine - Active le C
IgD		Récepteur des lymphocytes B	Activation cellulaire B
IgG		- Le plus abondant - Base des réponses secondaires - Traverse le placenta	- Neutralise, agglutine - Active le C - Oponise - ADCC
IgE		- Médiateur de l'allergie - Défense anti-helminthes	- Neutralise les parasites - Interagit avec RFc ϵ 1 sur mastocytes et basophiles qui relarguent l'histamine.
IgA		- Le plus abondant dans les sécrétions - Traverse les cellules épithéliales (Pièce « S »)	- Neutralisation - Agglutine - Active le complément

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Utilisation des anticorps en clinique: Sérothérapie / Vaccination / Immunothérapie

- **Diagnostic**
 - Séroconversion (HIV, HBV, ...)
 - Syndromes et Maladies Auto-Immunes: AutoAC, AC nucléaire, AC antiphospholipides (Hugues)
 - Déficit génétiques: Hyper-IgM, ...
 - Tests utilisant AC: ELISA, Cytométrie de Flux, ELISPOT, Immunohisto/fluor, Imagerie
- **Sérothérapie: Immunisation passive**
 - Cas d'urgence (action immédiate)
- **Vaccination: Immunisation active**
 - Génération de LyB mémoire et maintien d'un taux d'AC sériques protecteurs
 - Vaccins conjugués: une illustration de la coopération cellulaire
- **Immunothérapie**
 - Génération d'anticorps monoclonaux (1975)
 - Utilisation en clinique: 1982, Orthoclone OKT3 (anti-CD3: contrôle rejet de greffe)
 - Immunisation: AC humains dirigés contre AC murins (AHAM)
 - Anticorps chimériques (ReoPro, 1994; Anti-Rr Plaquette, anti-coagulant)
 - Anticorps humanisés
 - Nombrouses applications:
 - Essais cliniques
 - Rejet de greffe
 - Maladie auto-immune
 - Infection virales chroniques
 - Cancer, ...

Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Sérothérapie

- **Administration d'un sérum immunisant d'origine animale ou humaine**
- **Cas d'urgence (action immédiate)**
- **Avantage:**
 - Protection immédiate
- **Désavantages**
 - Protection de courte durée
 - Coût élevé
 - Sécurité contestée

Donneur (sujet immunisé)

Sujet immunisé passivement

Immunoglobulines provenant d'un sujet immun

Immunoglobulines administrées à un sujet non-immun

Concentration en anticorps

Injection de Ig

4 8 12 16 20 semaines

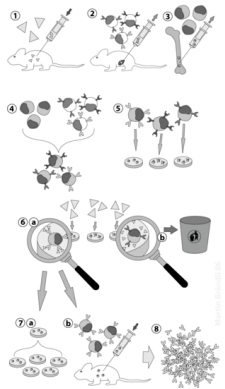
Bertrand Bellier – DES Cambridge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Anticorps monoclonaux



Hybridom - Technik

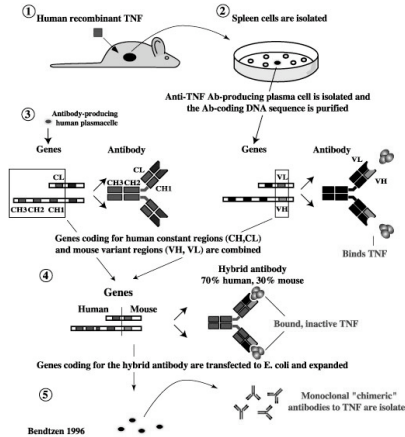


- Historique**
 - Durant les années 1970, il était connu qu'un cancer (myélome) des cellules B produisait de grandes quantités d'anticorps identiques.
 - 1975: mise au point de la technique d'obtention des anticorps monoclonaux (Kohler et Milstein, Nature)
 - 1984: Ac monoclonaux chimériques souris/homme
 - 1986: premier Ac monoclonaux mis sur le marché: Muromomab (anti-CD3)
 - 1989: Ac monoclonaux humanisés
 - 1994: production d'Ac monoclonaux humains par des souris transgéniques ou trans-chromosomiques

Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

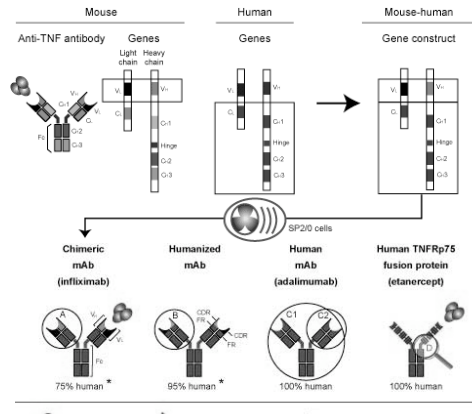
Anticorps monoclonaux chimériques



Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

Anticorps monoclonaux humanisés

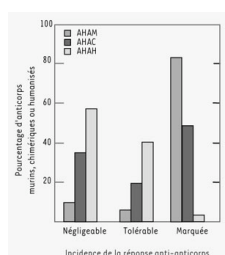


Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

UPMC
UNIVERSITÉ PARIS UNIVERSITÉS
B. Bellier

ACm

- Murins: -momab OKT3
- Chimériques: -ximab CD20
- Humanisés: -zumab CD52
- Humains: -mumab TNFα



Nom	Forme de l'anticorps	Antigène cible	Mécanisme d'action	Indication clinique	Date d'efficacité clinique*
Dacizumab (Dacizumab)	IgG1	CD3	Potentialisation de l'effet du grappe	Potentialisation des effets de grappe	10/12/1997
Opizumab (Opizumab)	IgG1	Protéine F du VRS	Neutralisation de l'effet du VRS	Potentialisation des infections respiratoires basses dans le VRS	10/04/1998
Troizumab (Troizumab)	IgG1	HER2	Inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire médiée par HER2	Cancer du sein métastatique	25/11/1998
Gentozumab (Gentozumab)	IgG4	Bas à la colibactine	Développement de la colibactine, inhibiteur de croissance des bactéries d'ESB et agresseur	LCR	17/05/1998
Alumozumab (Alumozumab)	IgG1	CD32	CD32, CDK	LLC	01/07/1991
Oxalozumab (Oxalozumab)	IgG1	IgF	Potentialisation de l'interaction des IgF avec les récepteurs FcγR	Allergie	10/05/1995
Elizumab (Elizumab)	IgG1	CD32a	Potentialisation de l'interaction de CD32a (CD32) avec CD34 (CD34-1)	Potentialisation	27/10/1993
Enozumab (Enozumab)	IgG1	VISA	Potentialisation de l'interaction de VISA avec son récepteur	Cancer du colon métastatique	24/07/1994
Reizumab (Reizumab)	IgG4	Intégrine αE	Relève la migration des cellules E	Séquence en plaque	25/11/1994

Bertrand Bellier – DES Cambodge 2009

