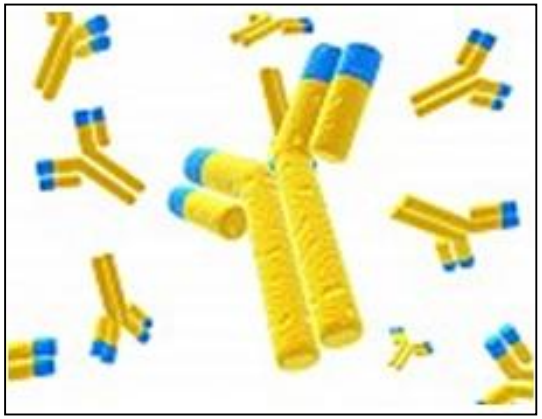
Anticorps monoclonaux



Partie I

Les anticorps: concepts fondamendaux

I-1 Structure des anticorps

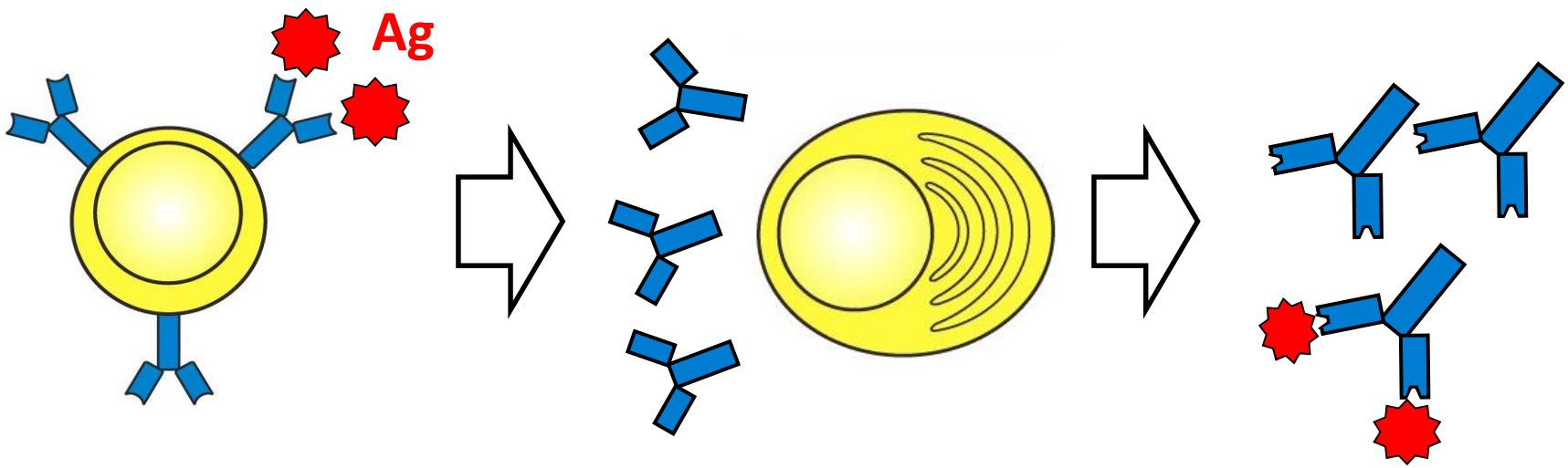
- Les anticorps sont des immunoglobulines solubles

Lymphocyte B

BCR = Ig membranaire

Plasmocyte

Anticorps = Ig solubles



- Les anticorps sont constitués de 4 chaines polypeptidiques identiques 2 à 2

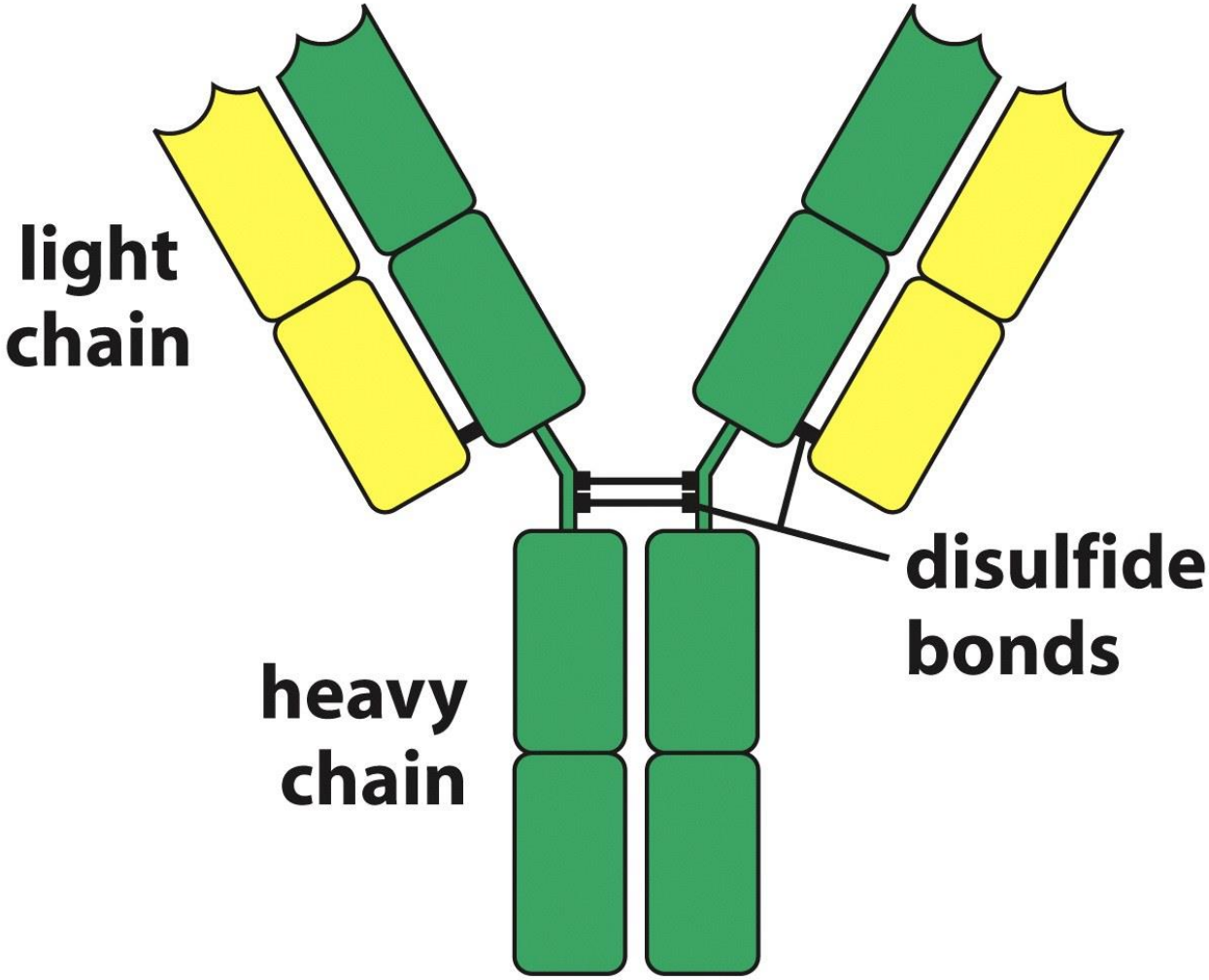


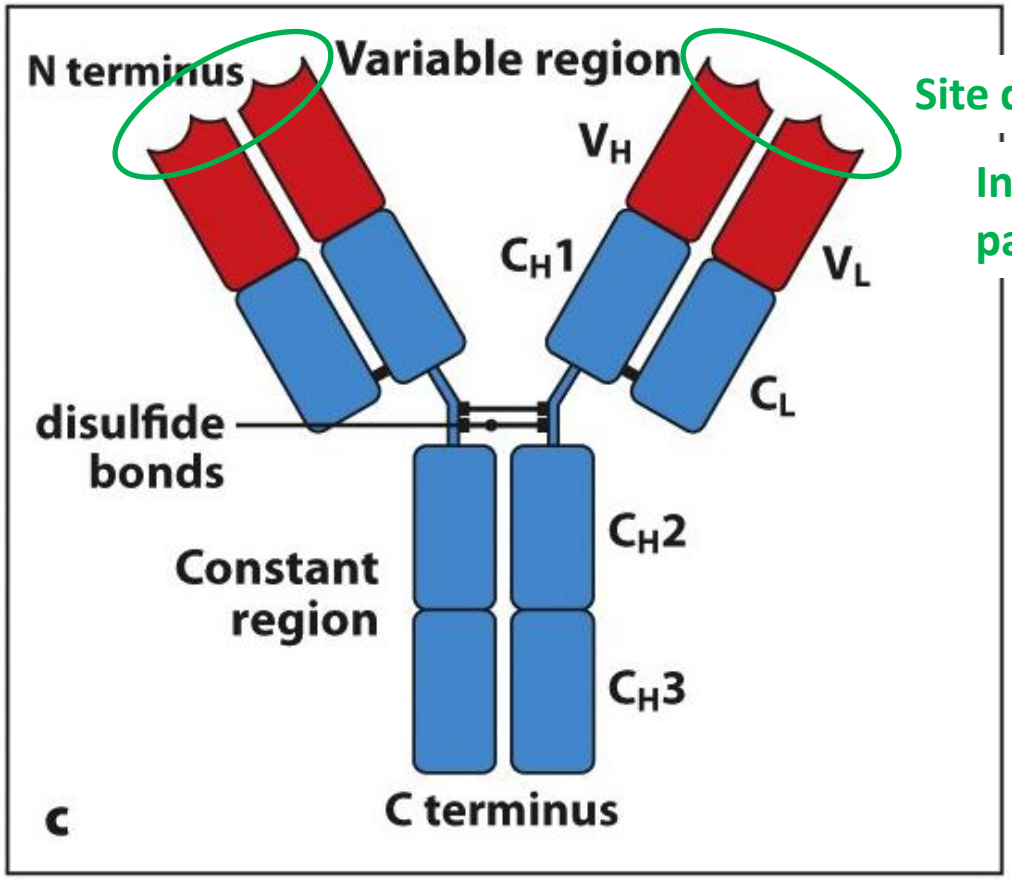
Figure 4.2 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

- Les anticorps sont constitués d'une partie variable et d'une partie constante

Partie variable (V): liaison à l'antigène spécifique

une diversité apparemment infinie de séquences peptidiques pour lier un nombre infini d'antigènes différents

partie constante (C) : fonctions effectrices



Site de liaison à l'Ag (x2)

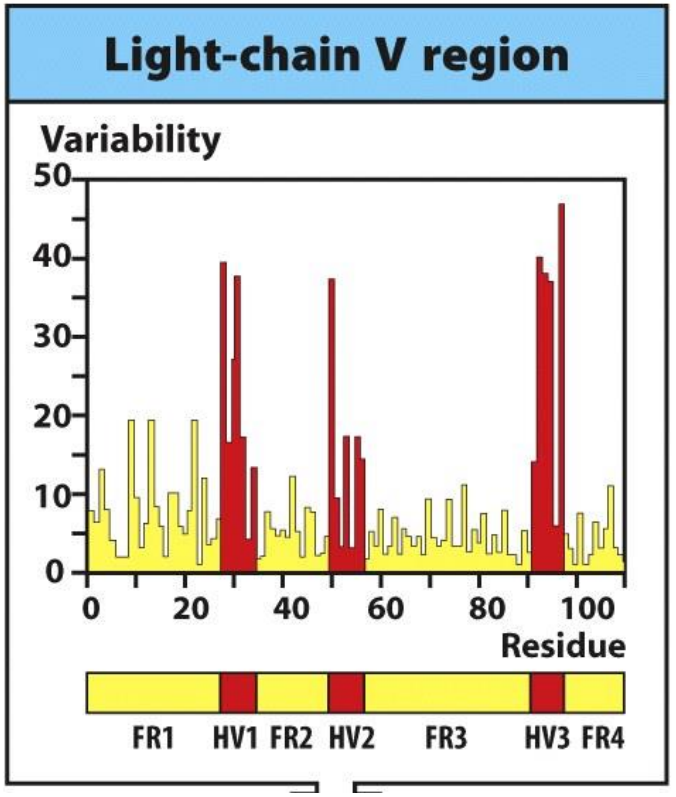
Interaction paratope/épitope

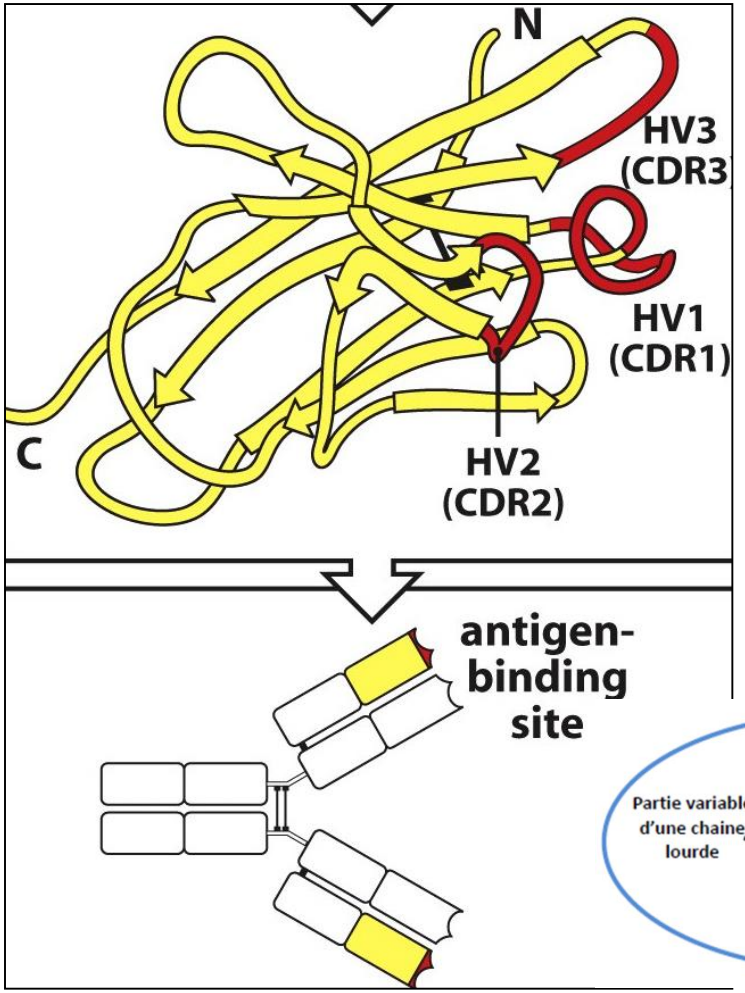
! Nomenclature!

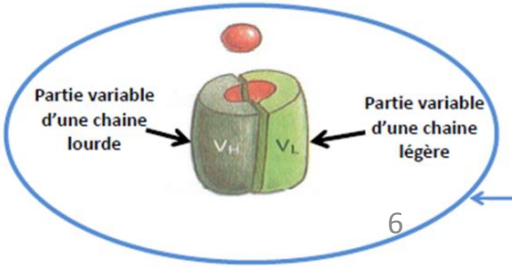
- Les **boucles hypervariables** de chaque domaine (x6) forment un site hypervariable → le site de liaison à l'antigène ou paratope.

- Les 6 boucles hypervariables forment une structure complémentaire de celle de l'antigène

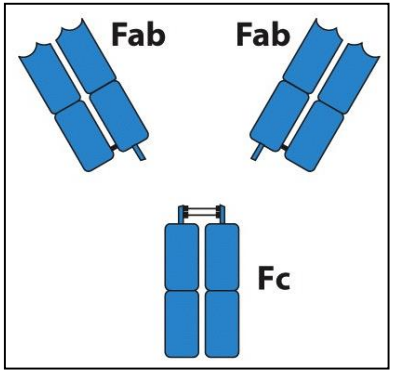
- Spécificité antigénique déterminée par **l'association des chaines H & L**



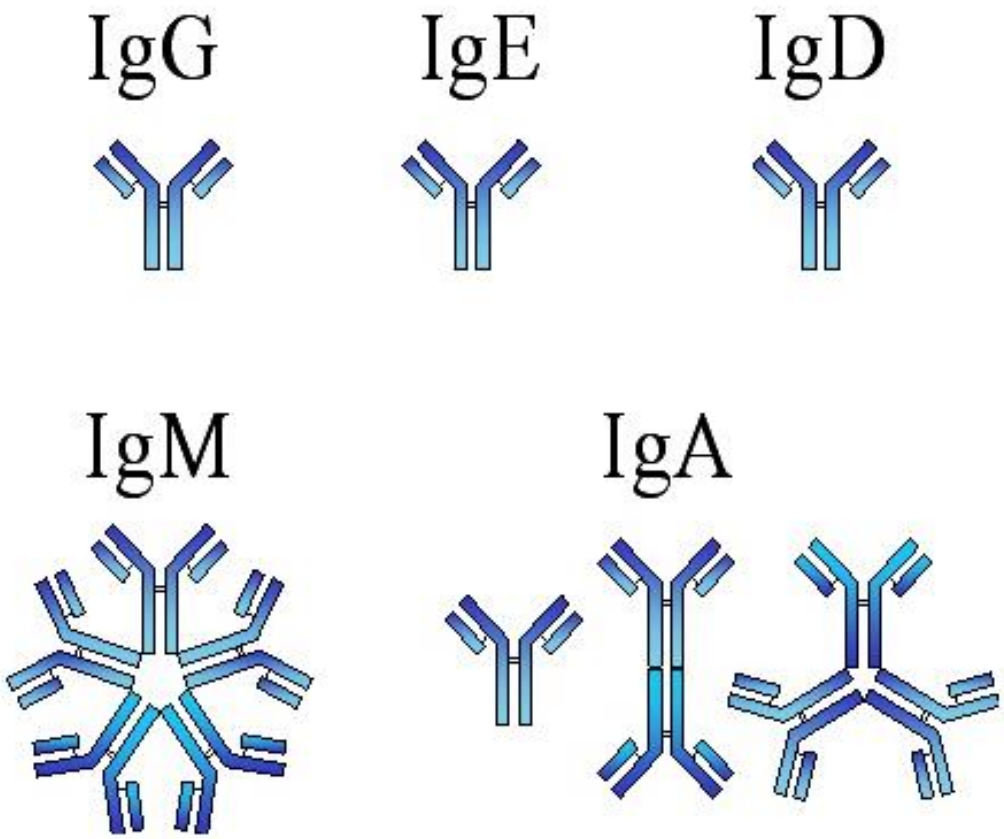




La partie constante (des chaines lourdes)

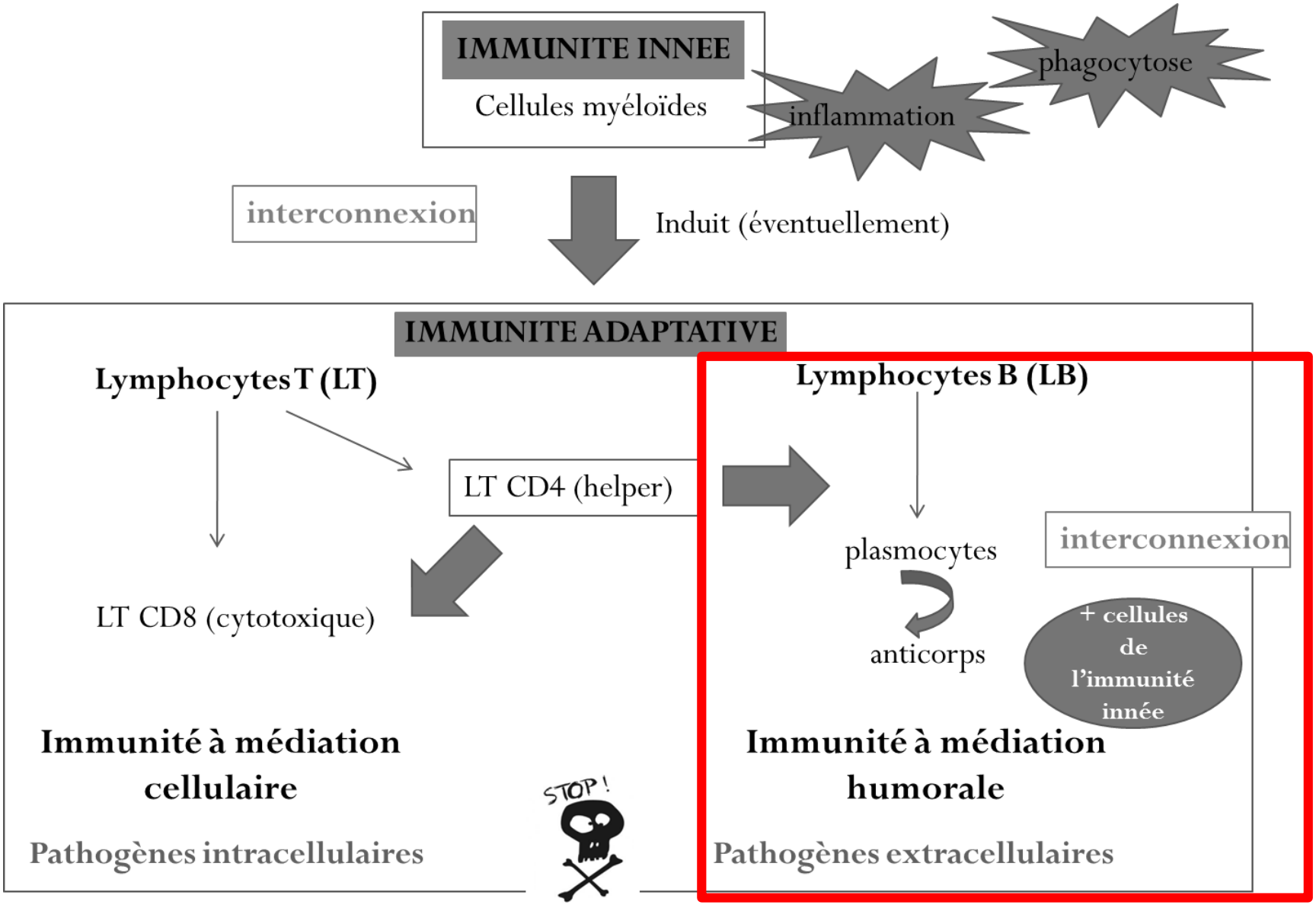


5 classes d'immunoglobulines = isotypes définies par la nature de la **partie constante** des **chaines lourdes**



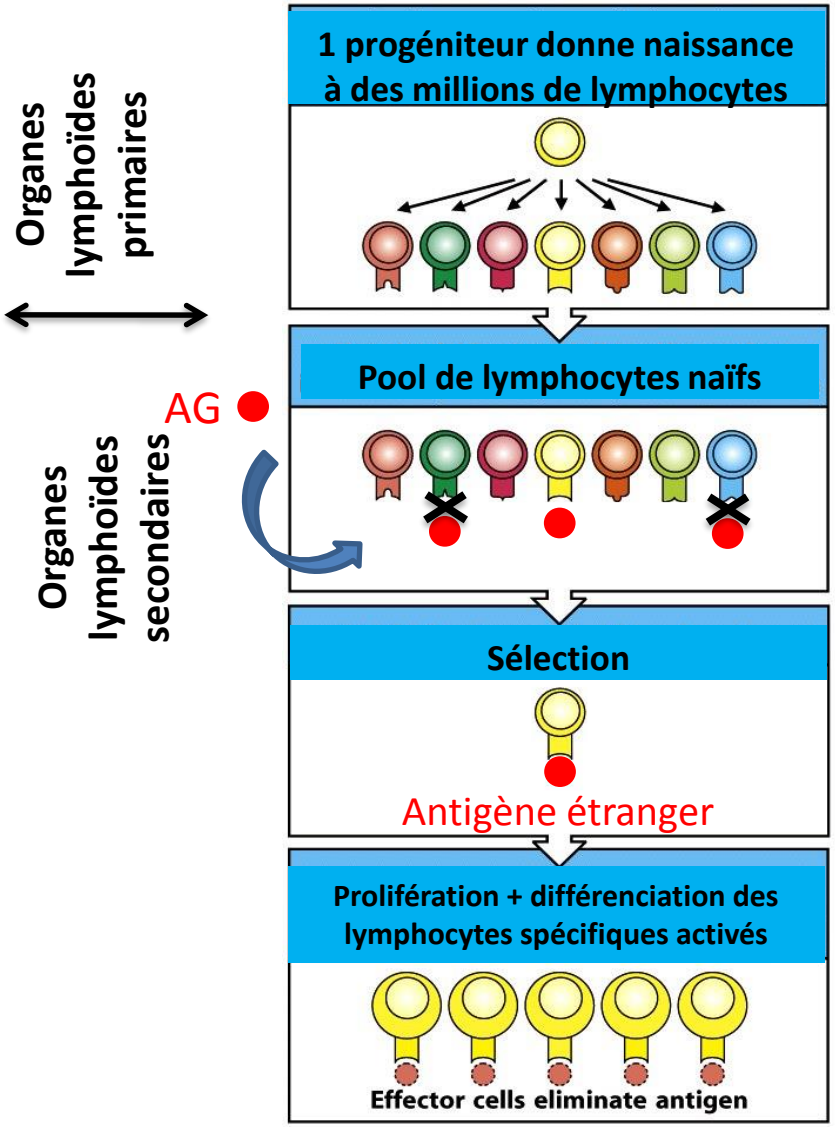
Chaque classe d'Ig exerce des fonctions effectrices particulières

I-2 La réponse immunitaire adaptative humorale



Principe fondamental de la RI adaptative: la théorie de la sélection clonale

Burnet, 1950



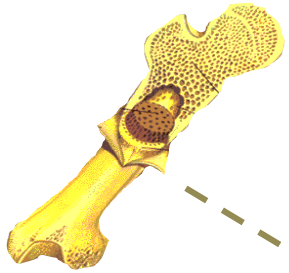
-Chaque lymphocyte porte à sa surface un seul type de récepteur (BCR/TCR) avec une spécificité antigénique unique

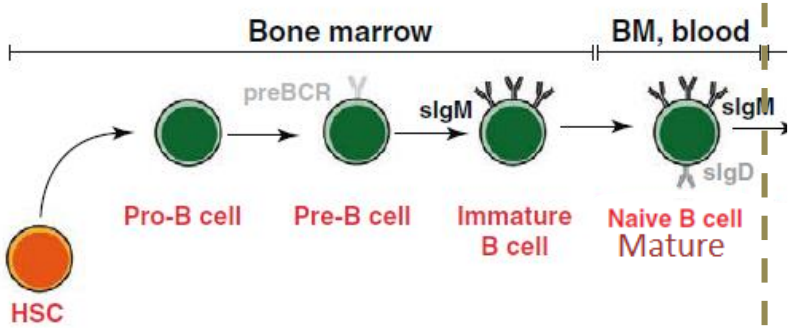
- L'ensemble = répertoire immunologique

- Sélection du lymphocyte spécifique de l'antigène

- Prolifération → clone

A. Génération des LB dans la moelle osseuse





Chaque lymphocyte porte à sa surface un seul type de BCR (spécificité unique)

Répertoire des Ig chez l'homme: 10^{11} molécules différentes

Génération des LB
Acquisition de l'immunocompétence

Paradoxe génétique

Comment les immunoglobulines qui ont une gamme infinie de spécificités sont-elles codés par une nombre limité de gènes?

Réarrangement primaire des gènes d'immunoglobulines

- Concerne les gènes des **régions variables** des Ac (BCR)
- Construits à partir de **segments géniques** qui s'associent par **recombinaison somatique**

RAG-1
RAG-2

Exon complet

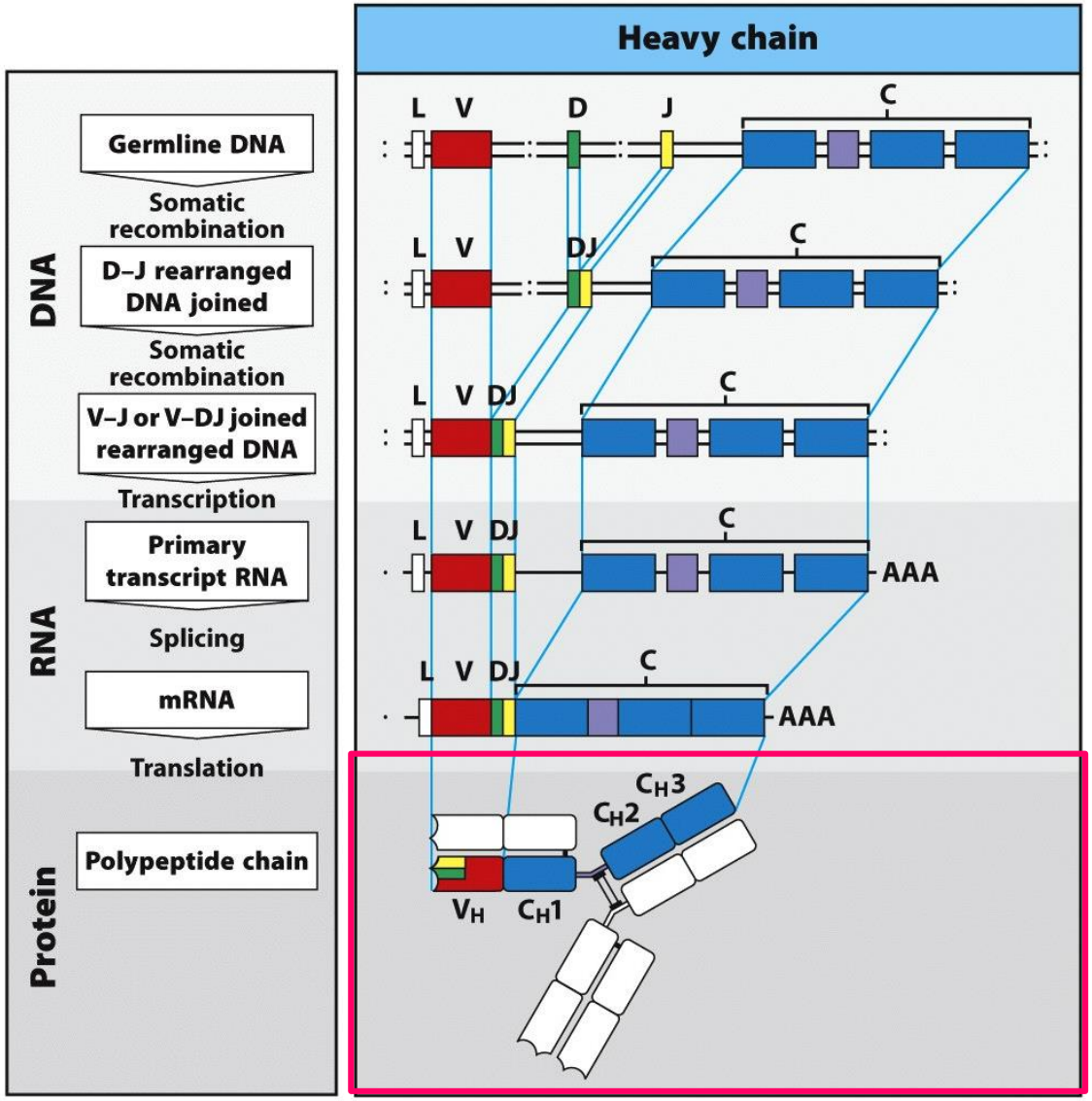


Figure 4-2 Immunobiology, 7ed. (© Ga

Partie variable

Partie constante

- Multiples segments géniques V contigus présents dans chaque locus d'Ig
- Sélection au hasard d'un seul segment génique

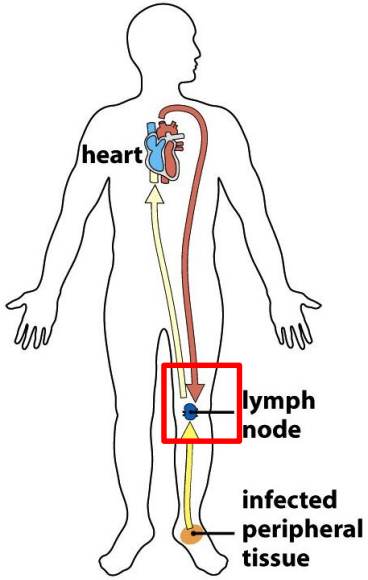
Chaque lymphocyte produit des récepteurs avec une spécificité unique

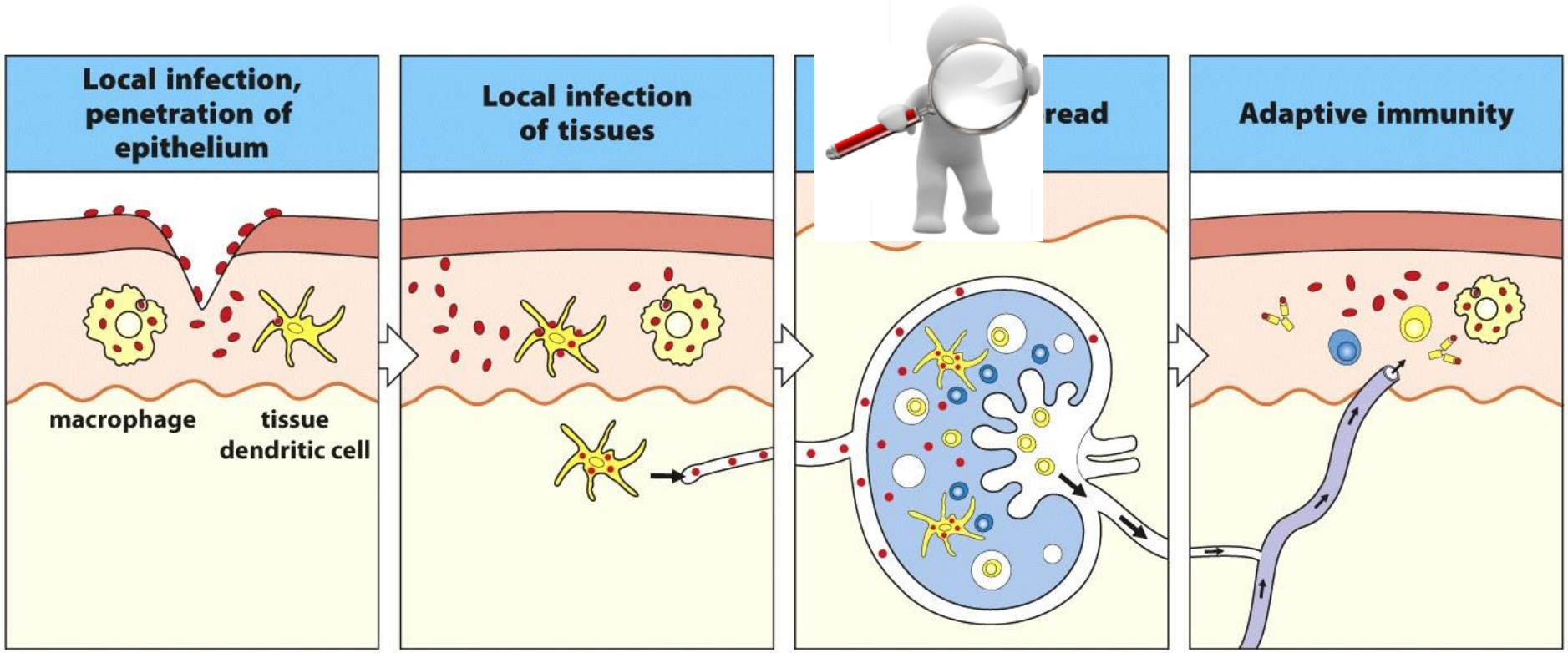
Number of functional gene segments in human immunoglobulin loci

Segment	Light chains		Heavy chain
	κ	λ	H
Variable (V)	40	30	40
Diversity (D)	0	0	25
Joining (J)	5	4	6

Figure 4-3 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

B. Activation des LB dans les organes lymphoïdes secondaires et production d'anticorps





(1)

Deux signaux sont nécessaires pour l'activation des Lymphocytes naïfs

Signal 1 spécifique de l'Ag: origine différente pour TCR et BCR
Signal 2 de costimulation: apporté par une cellule

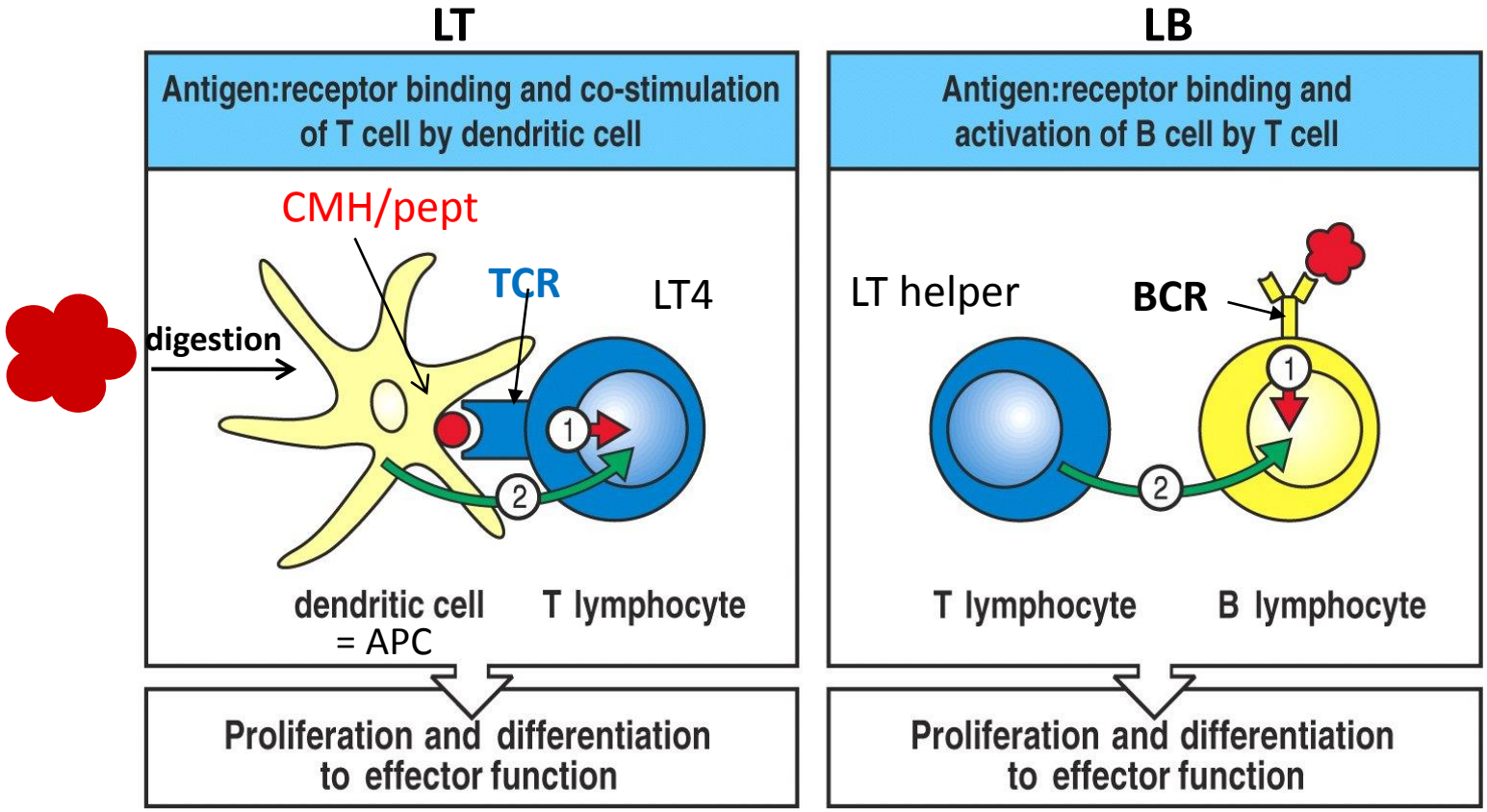
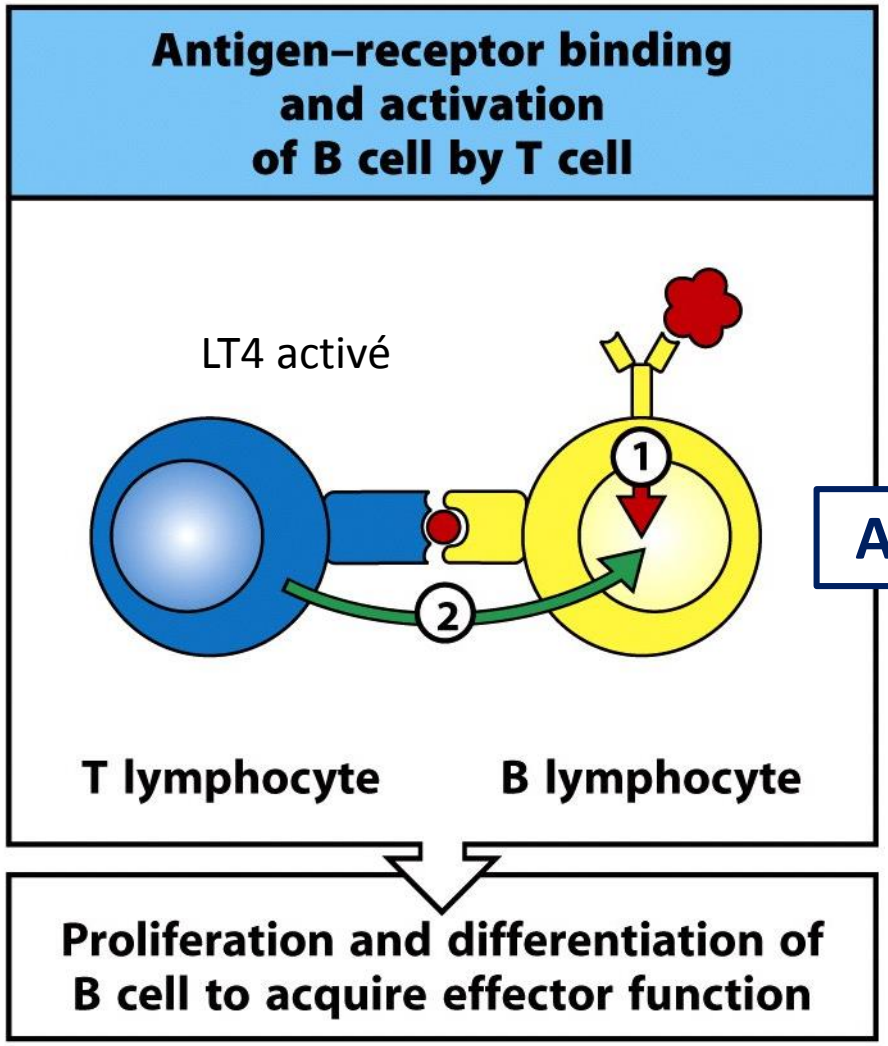


Figure 1-21 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Coopérations: l'activation des LT est nécessaire pour activer les LB

Lymphocytes B: conséquences de l'activation



Activation

Prolifération (expansion clonale)

Différenciation en cellules effectrices

+ mémoires

le centre germinatif (zone B des OLS)

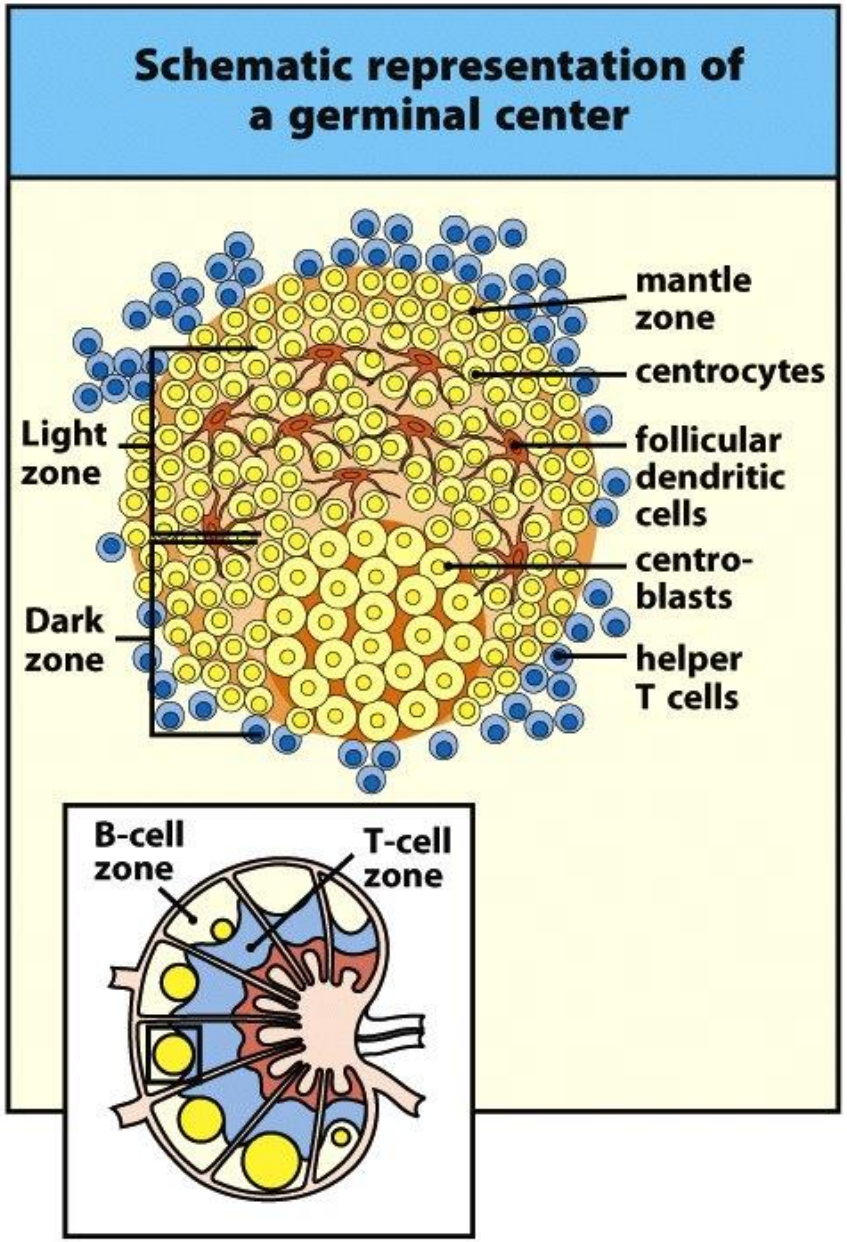
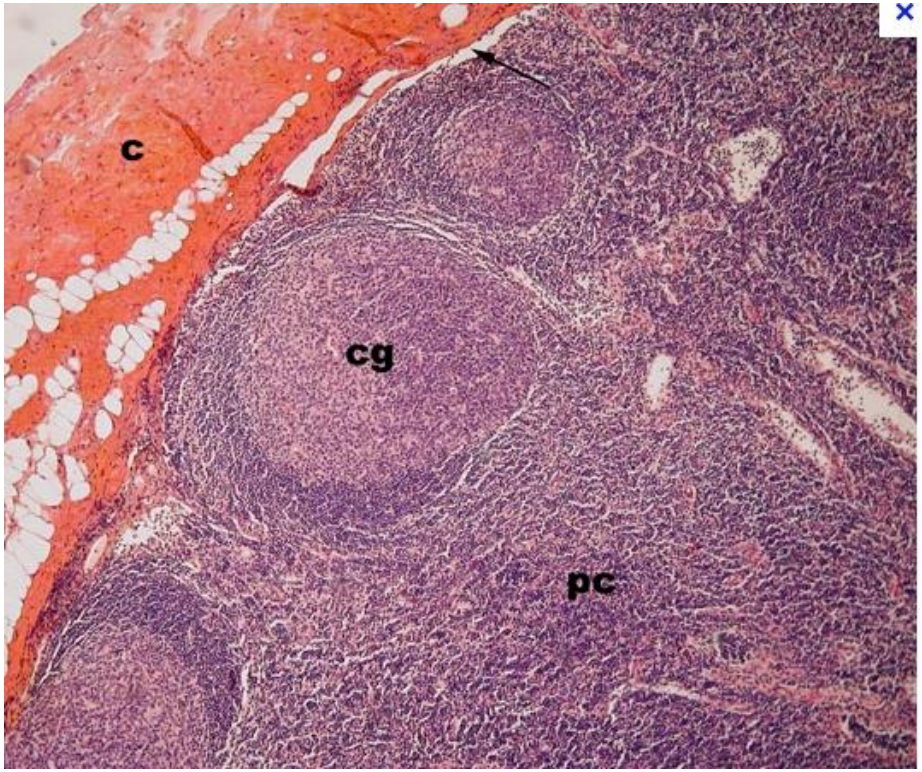
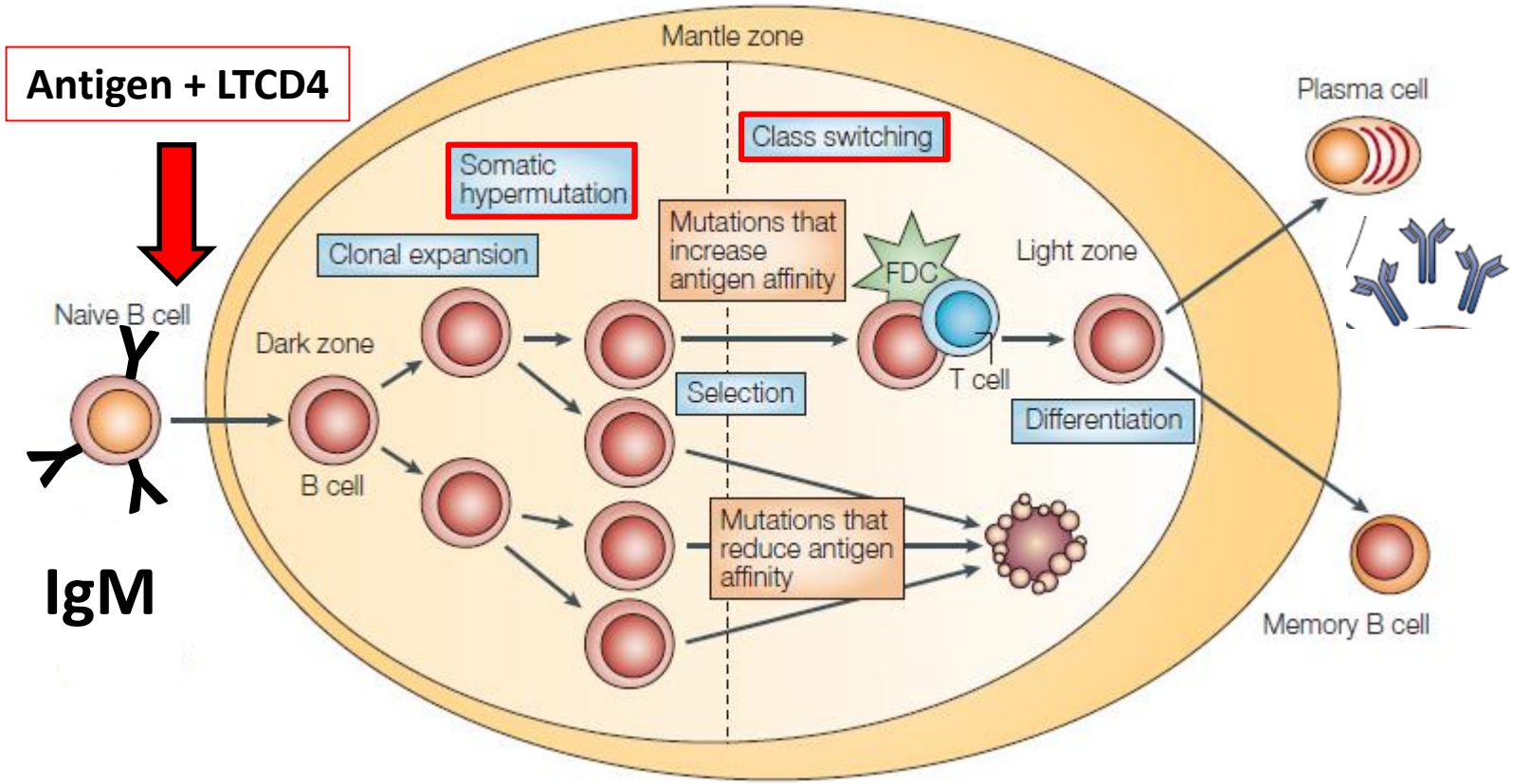


Figure 9-10 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 200



Réaction du centre germinatif

Organes lymphoïdes secondaires

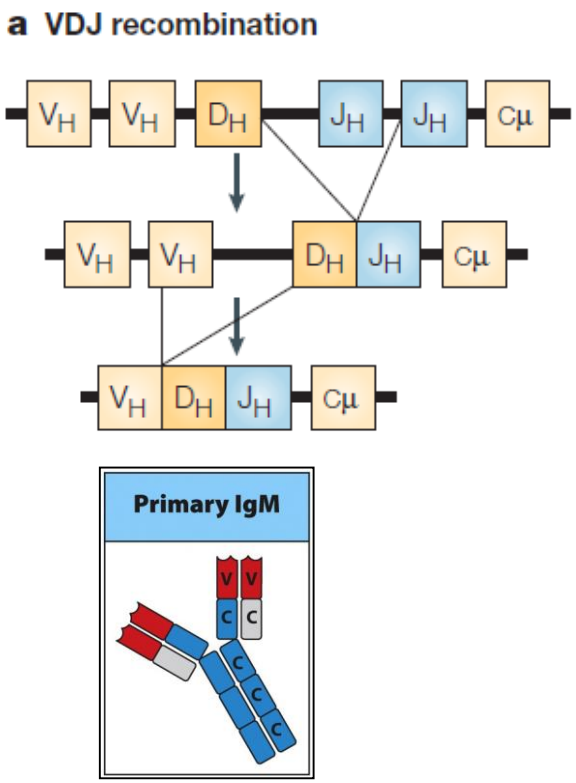


Réaction du centre germinatif

Diversification secondaire du répertoire d'anticorps

Modification des gènes d'immunoglobuline

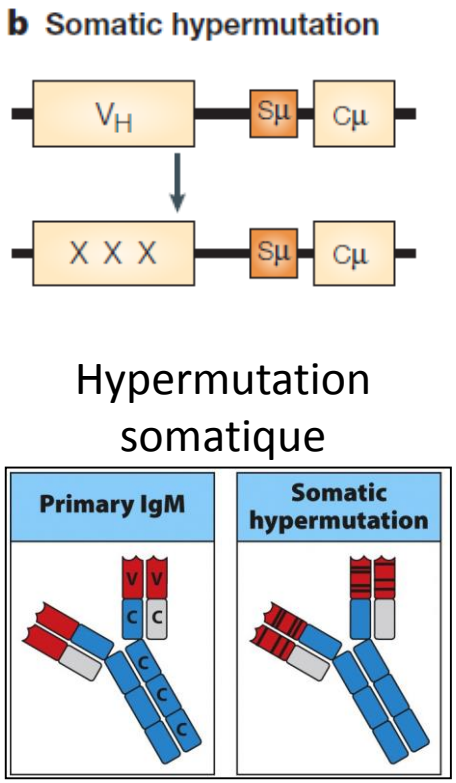
Moelle osseuse



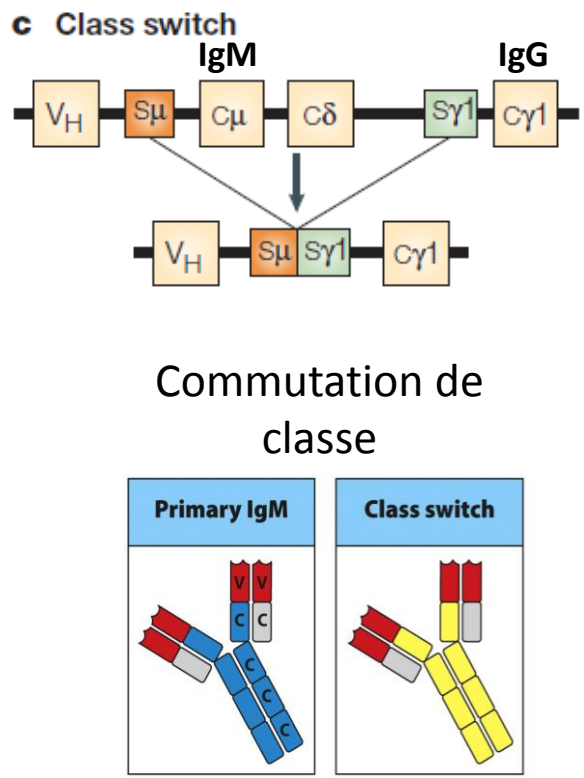
Développement des LB

Réarrangement primaire des gènes d'Ig

Organes lymphoïdes secondaires



Hypermutation somatique



Commutation de classe

Réaction du centre germinatif

Diversification secondaire du répertoire d'anticorps

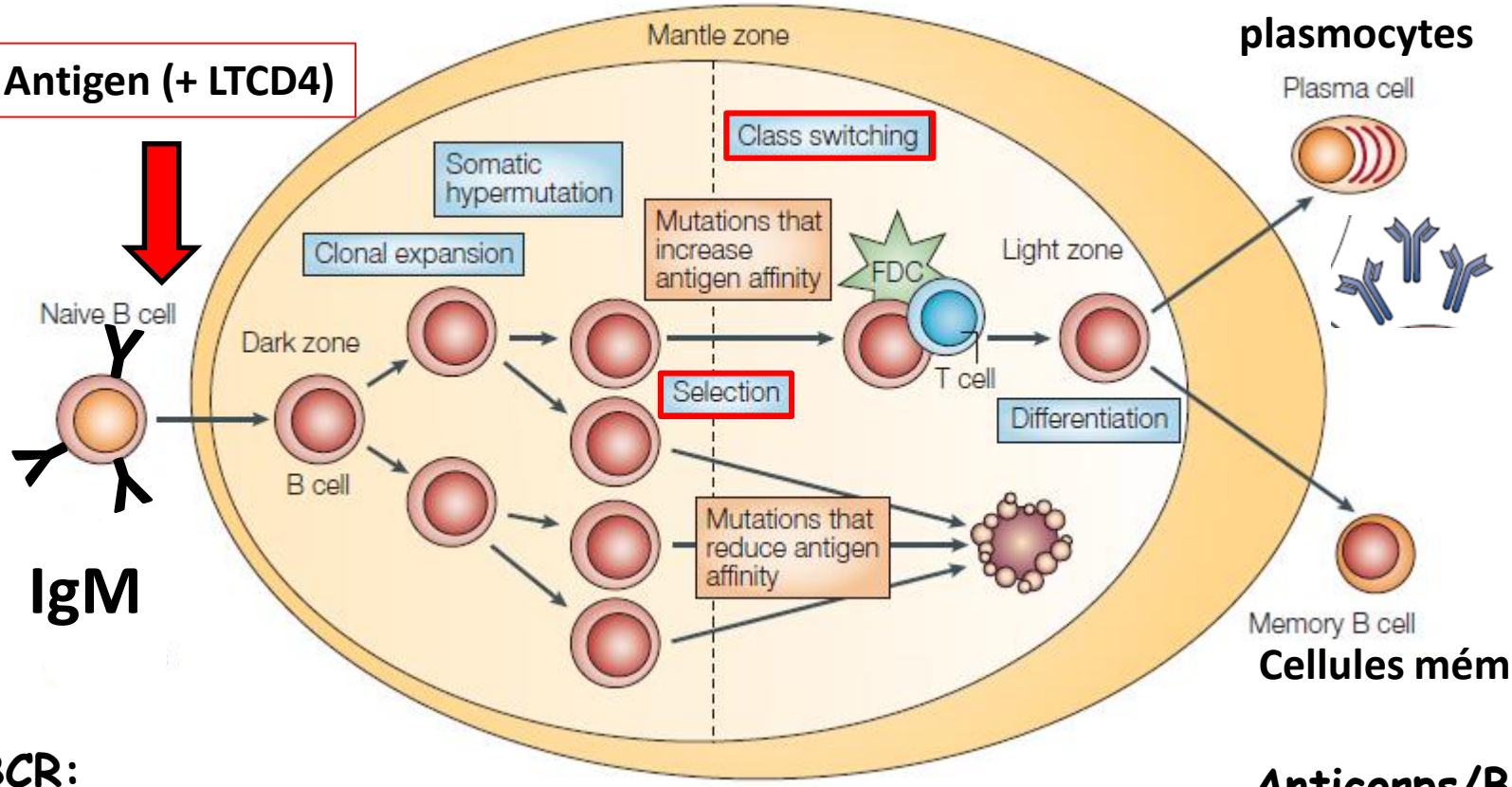
Réaction du centre germinatif

Organes lymphoïdes secondaires

prolifération

différenciation

Antigen (+ LTCD4)



plasmocytes

IgM

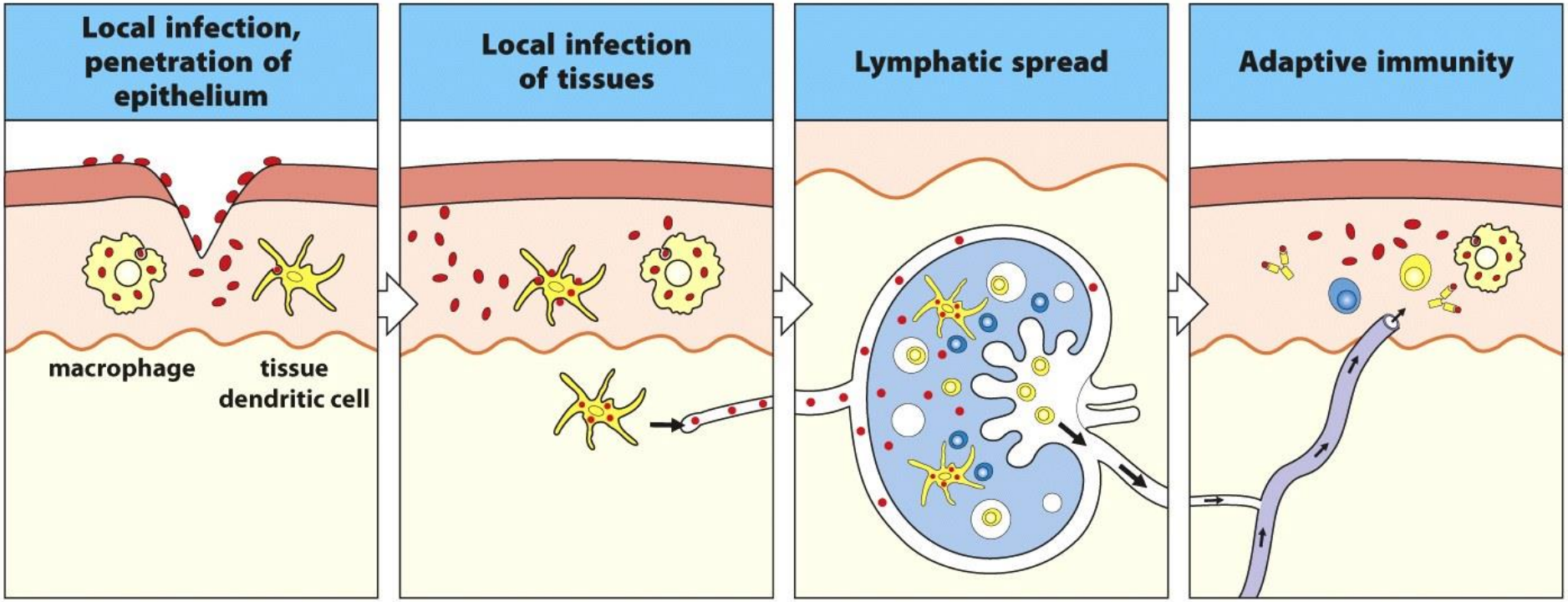
Cellules mémoires

BCR:
- **IgM**
- **Affinité +**

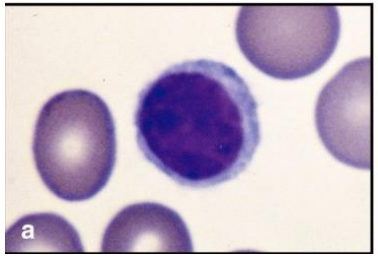
Anticorps/BCR:
- **différents isotypes (CSR)**
- **affinité +++ (SHM)**

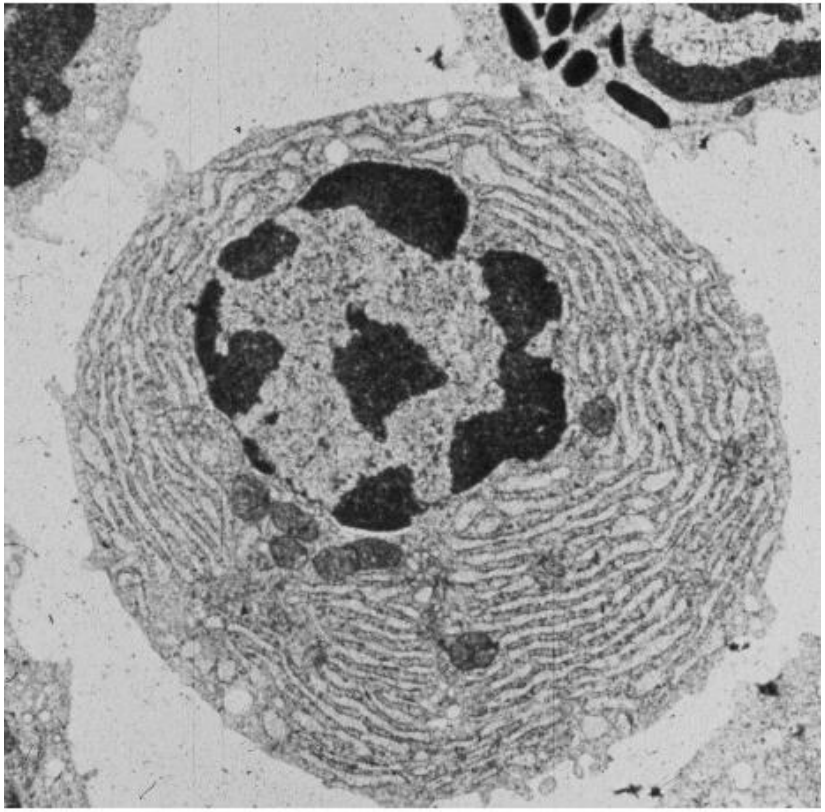
Les anticorps assurent la phase effectrice de la réponse humorale dans les tissus

Phase effectrice:
fonction des anticorps (neutralisation/activation complément/opsonisation)



Lymphocyte B





PLASMOCYTE:

- Stade terminal de la différenciation LB

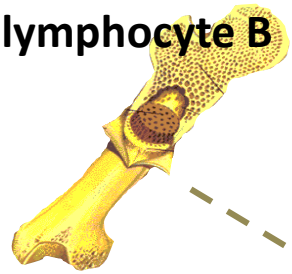
- Non proliférant

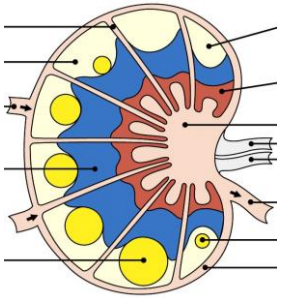
- Pas d'expression d'Ig membraire
- Synthèse et Sécrétion d'Ig +++

- Migration dans les tissus…
- …mais aussi dans la moelle osseuse:

plasmocytes à longue durée de vie

La vie d'un lymphocyte B





OLS

Antigène
(+ LTH)

Bone marrow | BM, blood | Lymphoid tissues

preBCR | sIgM | sIgM | sIgD

HSC → Pro-B cell → Pre-B cell → Immature B cell → Naive B cell Mature

Activated B cell

sIgM | sIgG | sIgA | sIgE

Memory B cells

Bone marrow | MALT | Spl red pulp

IgG | IgA | IgM

Plasmocytes

TRENDS in Immunology

Chaque lymphocyte porte à sa surface un seul type de BCR (spécificité unique)

Génération des LB
Acquisition de l'immunocompétence

Mise en place RI adaptative humorale

Phase effectrice (anticorps)

I-3 Fonctions des anticorps

A. Neutralisation (partie variable)

La formation de complexes antigène/anticorps permet la neutralisation des pathogènes

Moyen le plus simple et direct par lequel les anticorps assurent la protection contre les pathogènes

→ Exemple d'un virus

Entrée du virus dans la cellule = par des récepteurs de surface cellulaire

Neutralisation
Complexes immuns

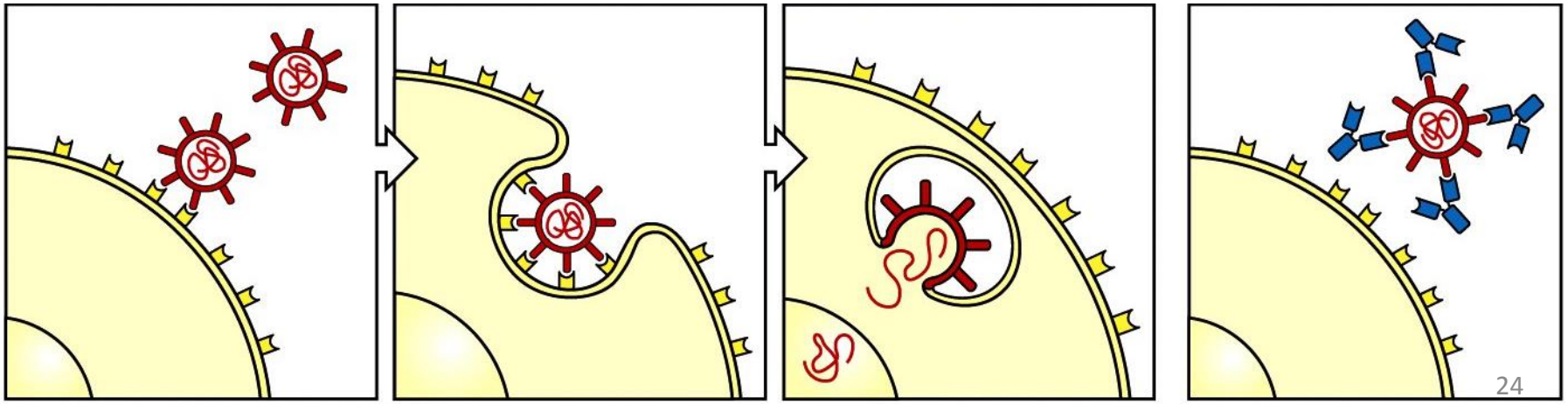


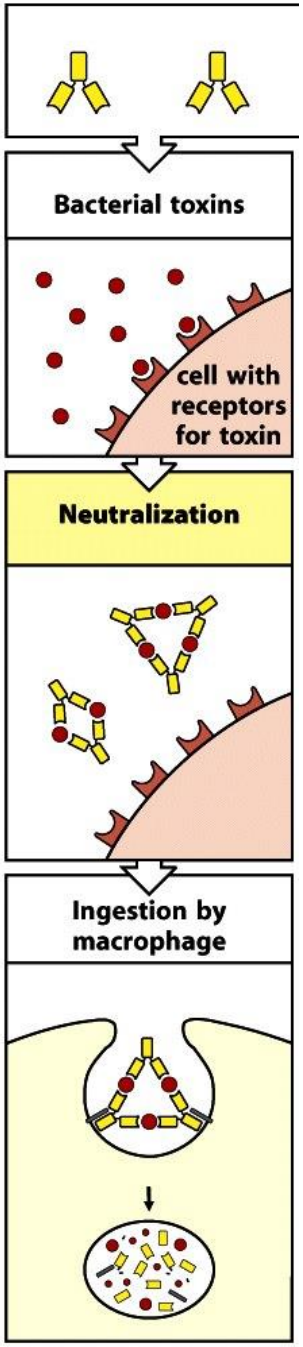
Figure 9-25 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

→ Exemple de toxines bactériennes

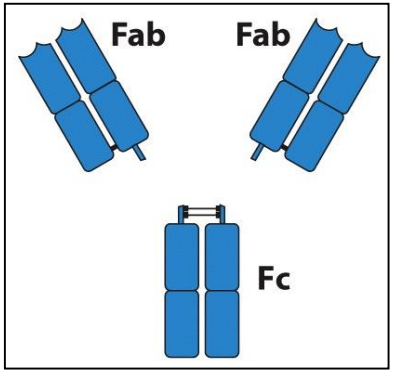
- Certaines substances produites par les bactéries sont toxiques pour les cellules (ex: certaines streptocoques) = toxines bactériennes

- Les toxines bactériennes sont immunogènes

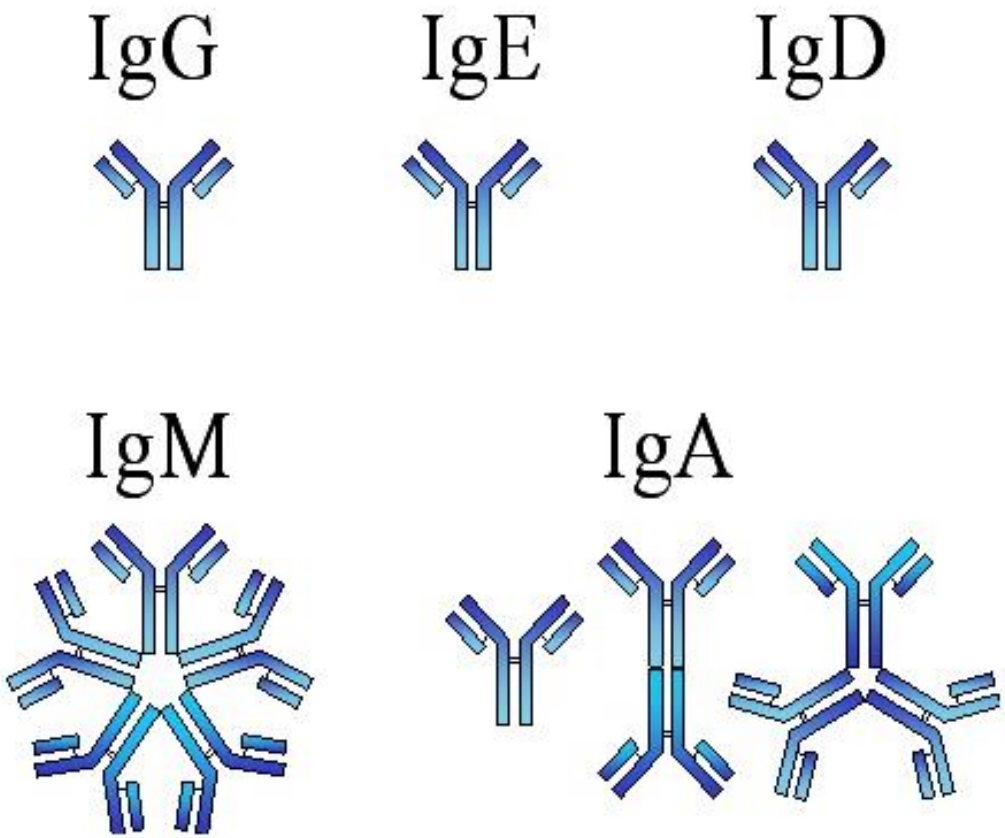
- Les anticorps lient et neutralisent les toxines bactériennes



B. Fonctions effectrices ou destruction des pathogènes (partie constante)

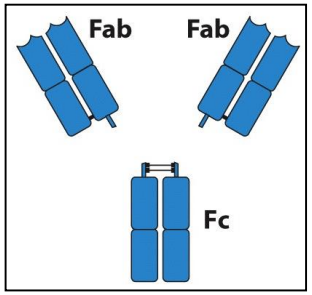


Liée à la **partie constante** des **chaines lourdes (Fc)**



Chaque classe d'Ig exerce des fonctions effectrices particulières

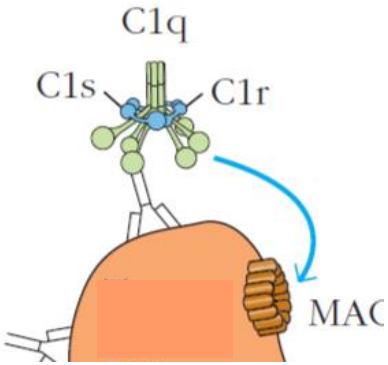
B. Fonctions effectrices ou destruction des pathogènes (partie constante)



Liée à la **partie constante** des **chaines lourdes (Fc)**

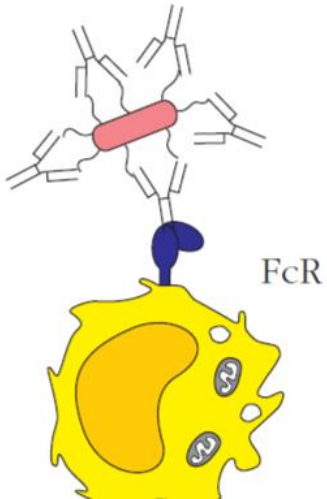
2 mécanismes effecteurs:

1) Activation des **molécules du complément**



2) Activation des **cellules effectrices** de l'immunité innée qui portent des récepteurs pour ces anticorps: **récepteurs Fc (RFc)**

phagocytes, cellules NK, mastocytes
(cf allergie)



1- Activation de la cascade du complément

Le système du complément

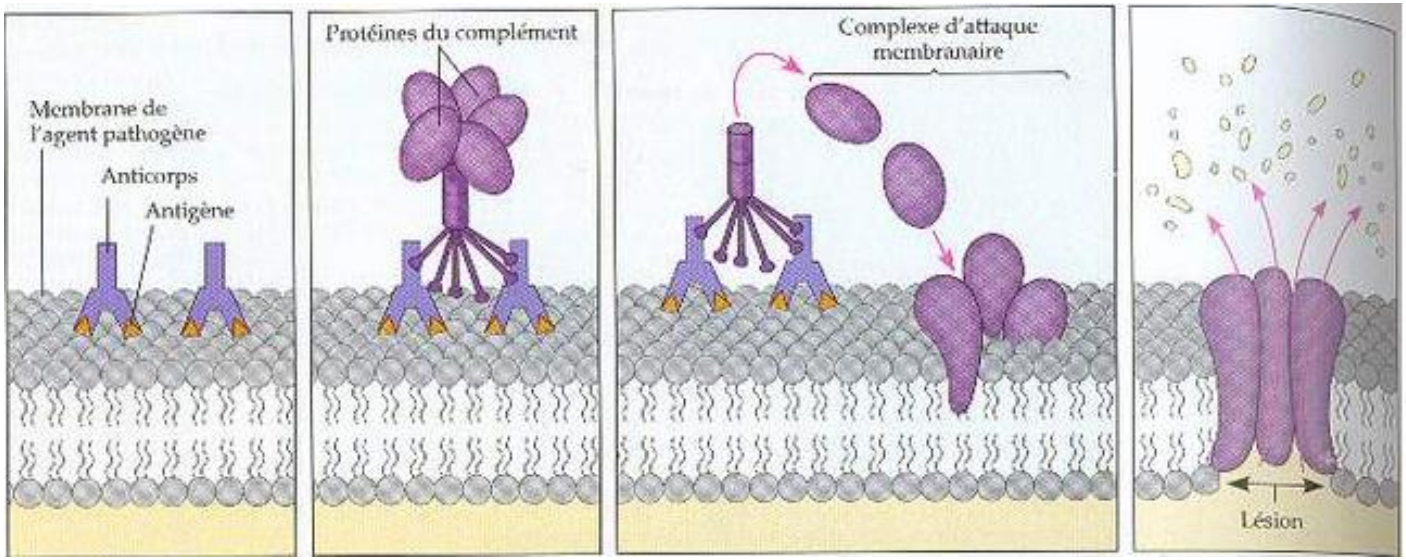
- **Protéines présentes dans le plasma** sanguin qui agissent ensemble pour attaquer les formes extracellulaires de pathogènes (ex: bactéries)

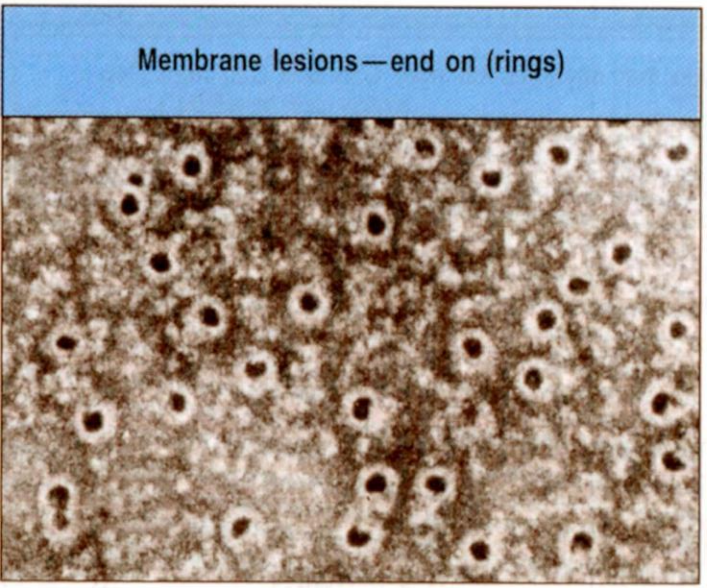
- **9 facteurs principaux** Les protéines du complément représentent environ 5% des globulines plasmatiques

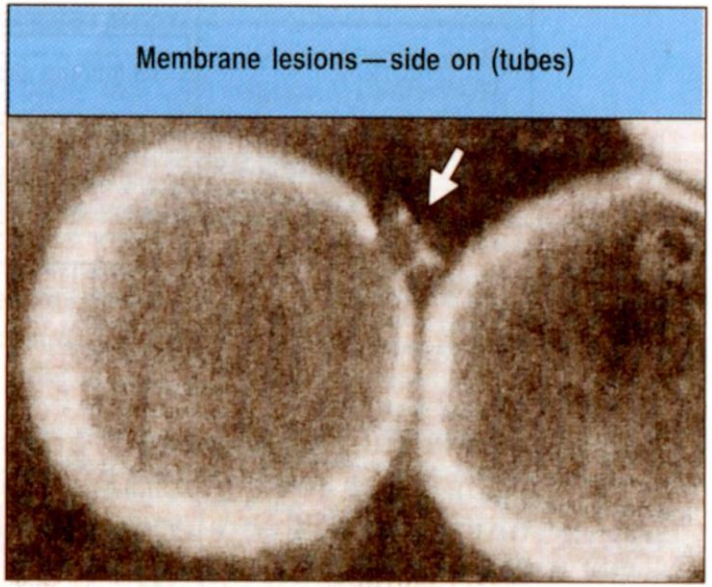
- activation **en cascade** des molécules du complément

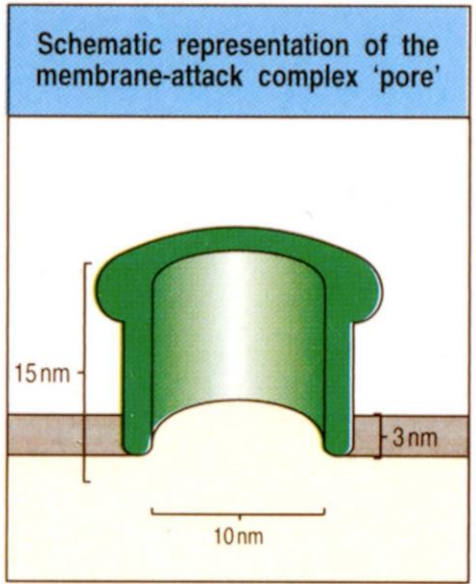
-Formation d'un **complexe d'attaque membranaire**

Le complexe d'attaque membranaire détruit les pathogènes





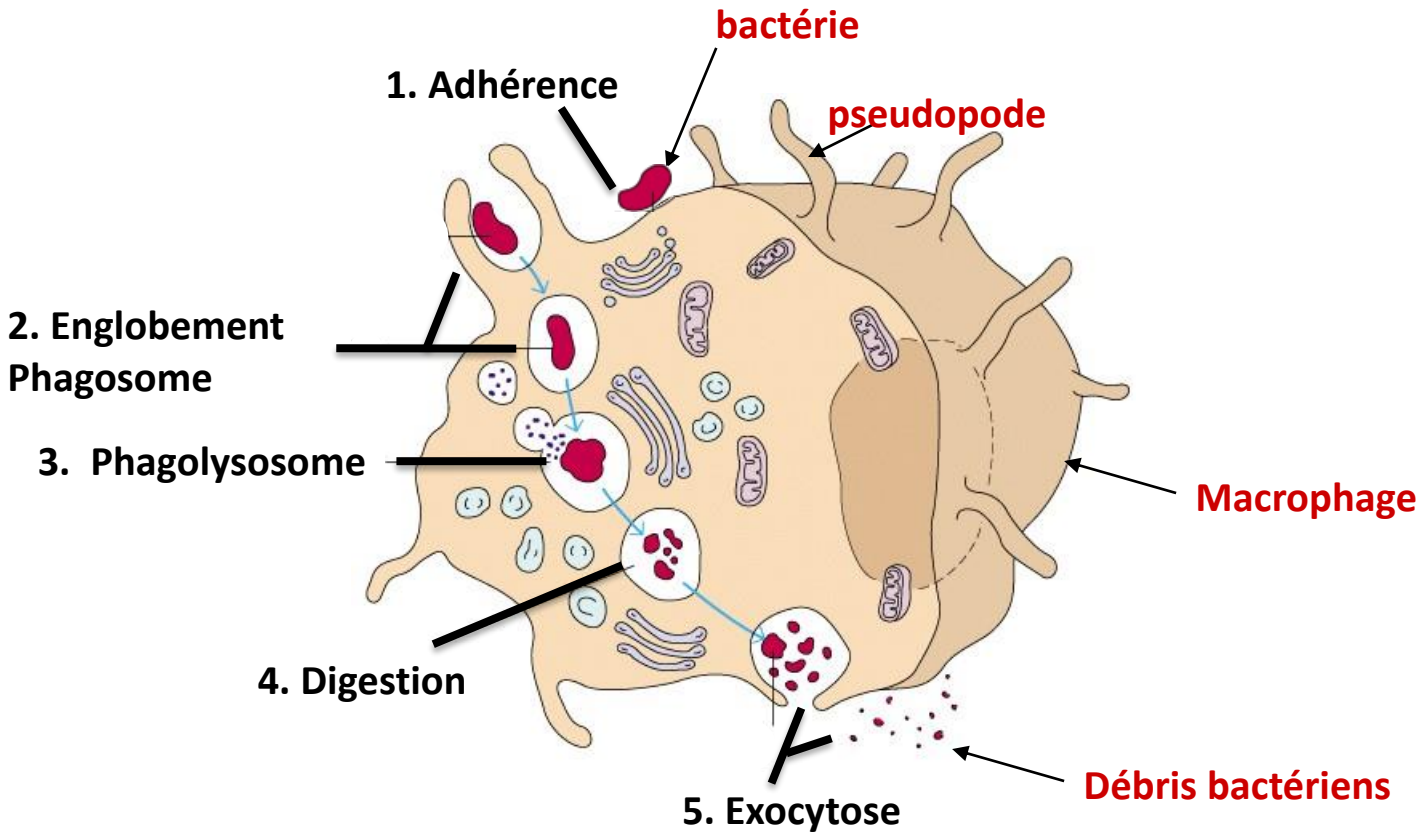




2- Destruction des pathogènes recouverts d'anticorps par l'intermédiaire des récepteurs de Fc (RFc)

(a) Opsonisation/phagocytose facilitée

la phagocytose naturelle



2- Destruction des pathogènes recouverts d'anticorps par l'intermédiaire des récepteurs Fc (RFc)

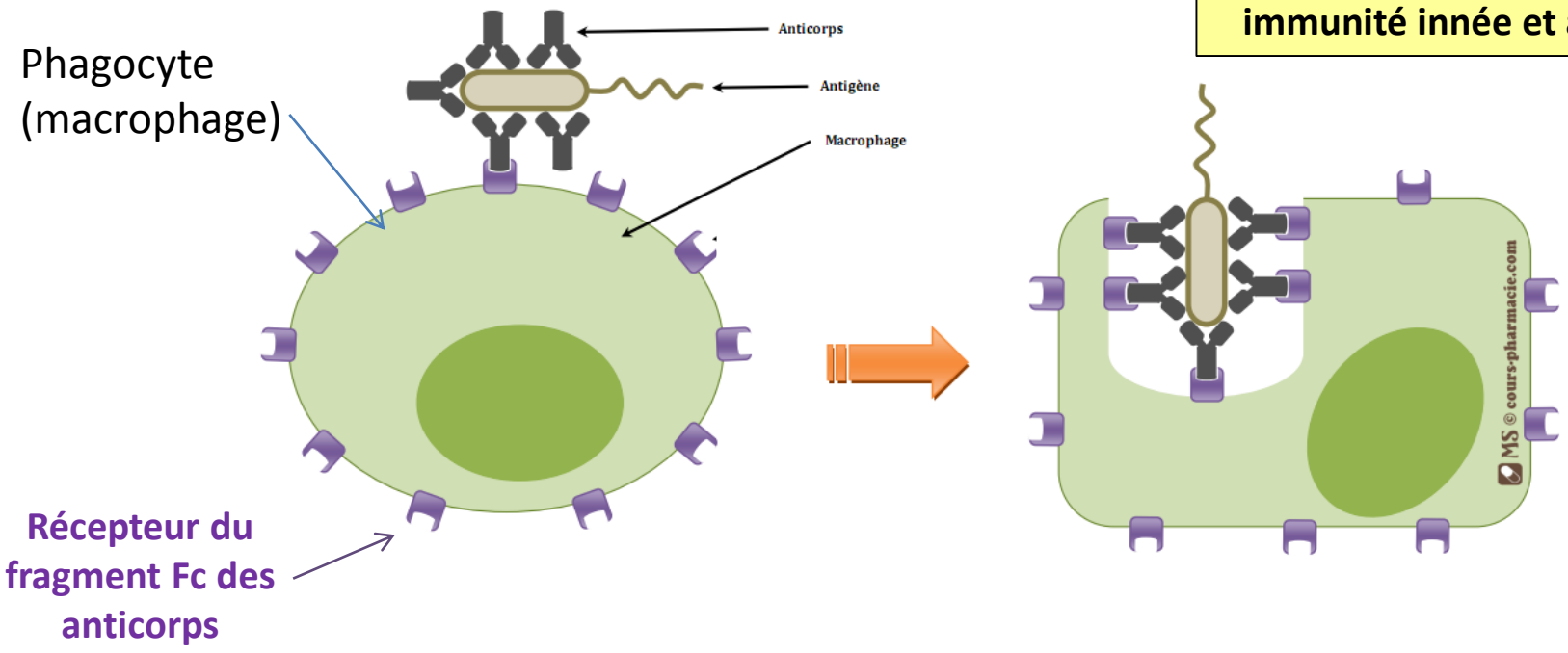
(a) Opsonisation/phagocytose facilitée

Les phagocytes peuvent reconnaître le pathogène de deux façons :

→ Directement: interaction PRR/PAMP

→ **Indirectement : interaction anticorps/récepteur d'anticorps RFc**

Exemple de collaboration entre immunité innée et adaptative



(b) ADCC: cytotoxicité cellulaire dépendant des anticorps

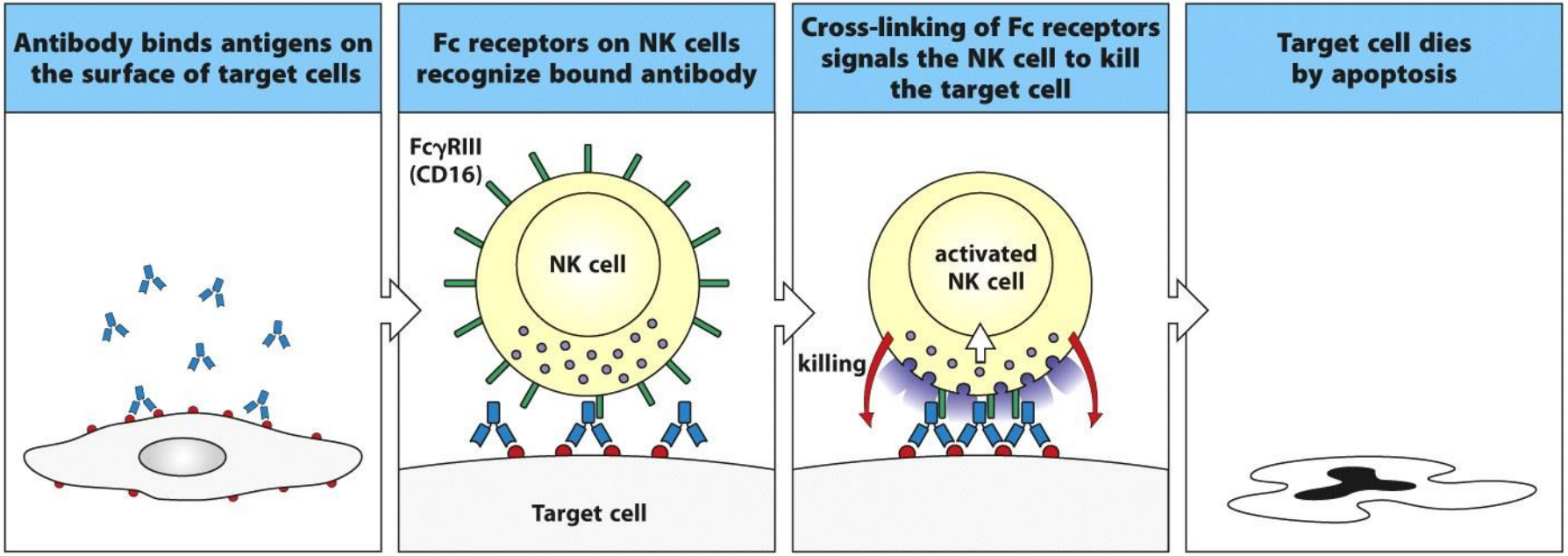


Figure 10.36 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Chaque classe d'Ig exerce des fonctions particulières

Functional activity	IgM	IgD	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	IgA	IgE
Neutralization	+	–	++	++	++	++	++	–
Opsonization	+	–	+++	*	++	+	+	–
Sensitization for killing by NK cells	–	–	++	–	++	–	–	–
Sensitization of mast cells	–	–	+	–	+	–	–	+++
Activates complement system	+++	–	++	+	+++	–	+	–

Intérêt thérapeutique des IgG (surtout IgG1 et IgG3**)**

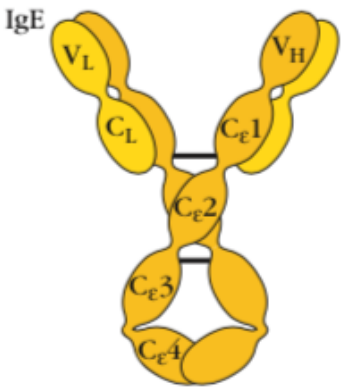
Partie II

IgE

Dernière classe d'Ig découverte en 1966 (ISHIZAKA) et la plus faiblement représentée dans le sérum (0,1 mg/L)

- **Structure :**
  - Monomère
  - 4 domaines CH
  - Pas de région charnière
  - Pourcentage d'hydrate de carbone = 12 %

- **Propriétés physico-chimiques :**
  - MM = 190 kDa
  - Cte de sédimentation = 8 S



- **Propriétés biologiques :**
  - Valence = 2
  - Demi-vie = 2,5 jours (21 jours pour IgE membranaires)
  - Taux de synthèse = 0,016 mg/kg de poids/jour
  - 51 % sont intravasculaires

- **Fonctions biologiques :**
  - Pas d'activation du complément
  - Forte cytophilie pour basophiles (sang) et mastocytes (tissus) : fixation au FcεRI
  - Pas de passage transplacentaire
  - Rôle biologique fondamental dans l'**hypersensibilité** de **type I** ou immédiate (allergie → anaphylaxie)
  - **Immunité antiparasitaire** (Helminthes) en synergie avec les éosinophiles.

Mastocytes

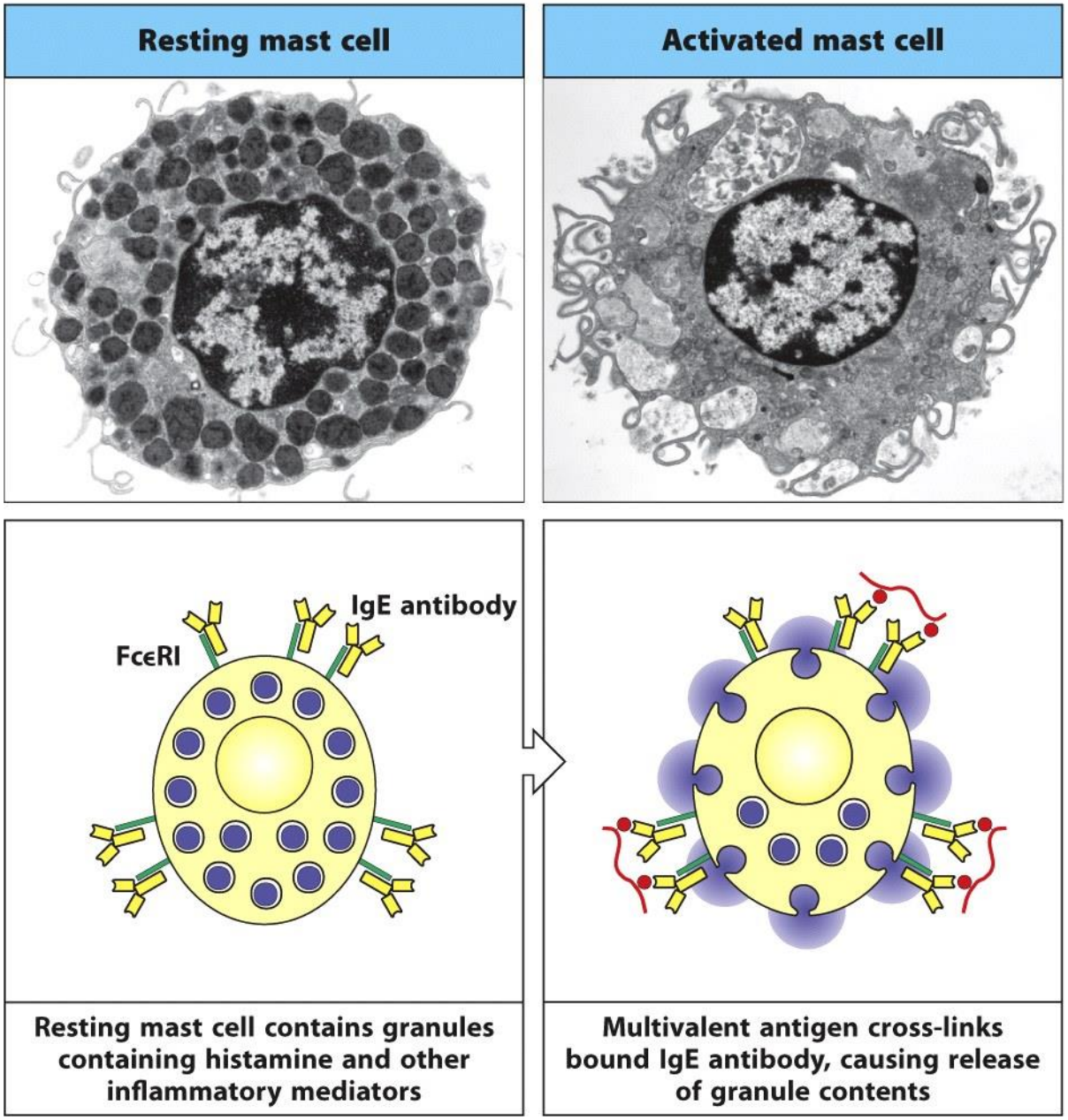


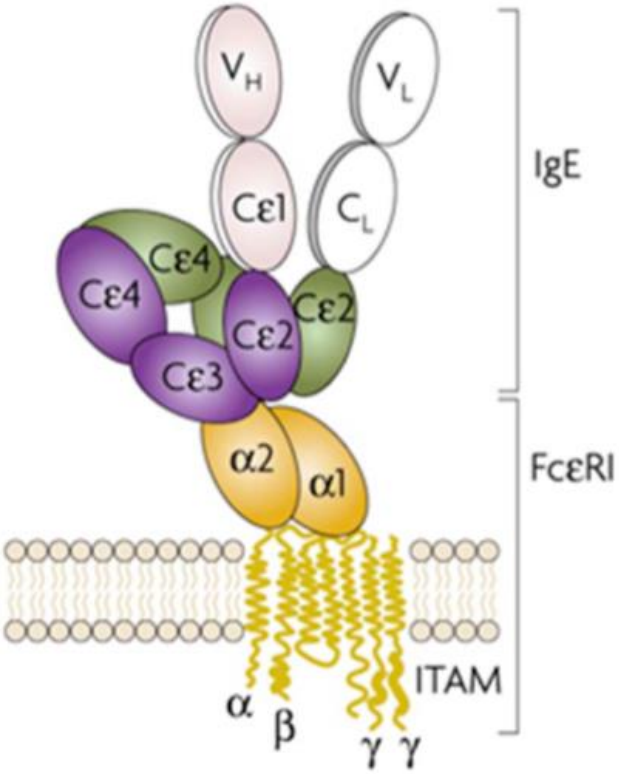
Figure 10.37 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

Récepteur de Forte affinité:RFcε1: αβγ2: tétramère

Présents sur les Mastocytes et les PNB, essentiellement
Constante de dissociation élevée: 10^{-9} à 10^{-10} M

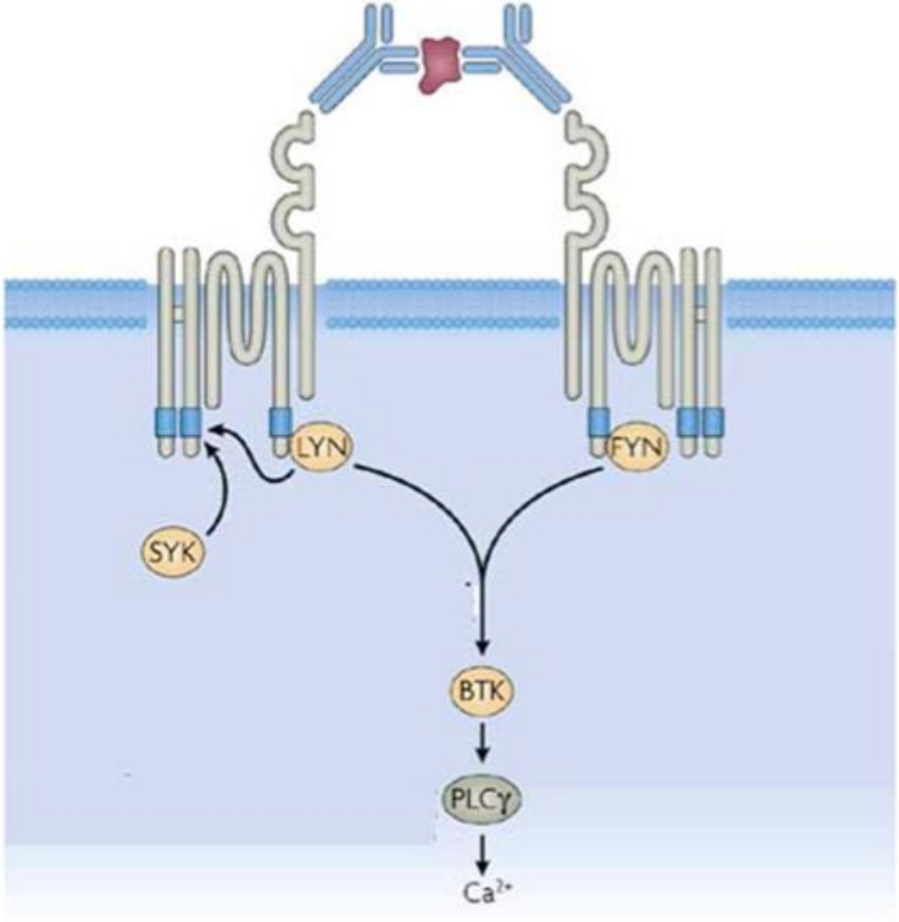
Exprimés en grand nombre: 300 à 700 000/cellules

Expression stable et durable (3 à 4 semaines):
Cytophilie: les IgE fixées stabilisent l'expression des R à la membrane et limitent leur internalisation
Chaine α: chaine de fixation à l'Ag (domaines extra-cellulaires: α1 et α2)
Chaine β: membranaire:Amplification du signal
Chaine γ: Intra-cytoplasmique:Transduction du signal

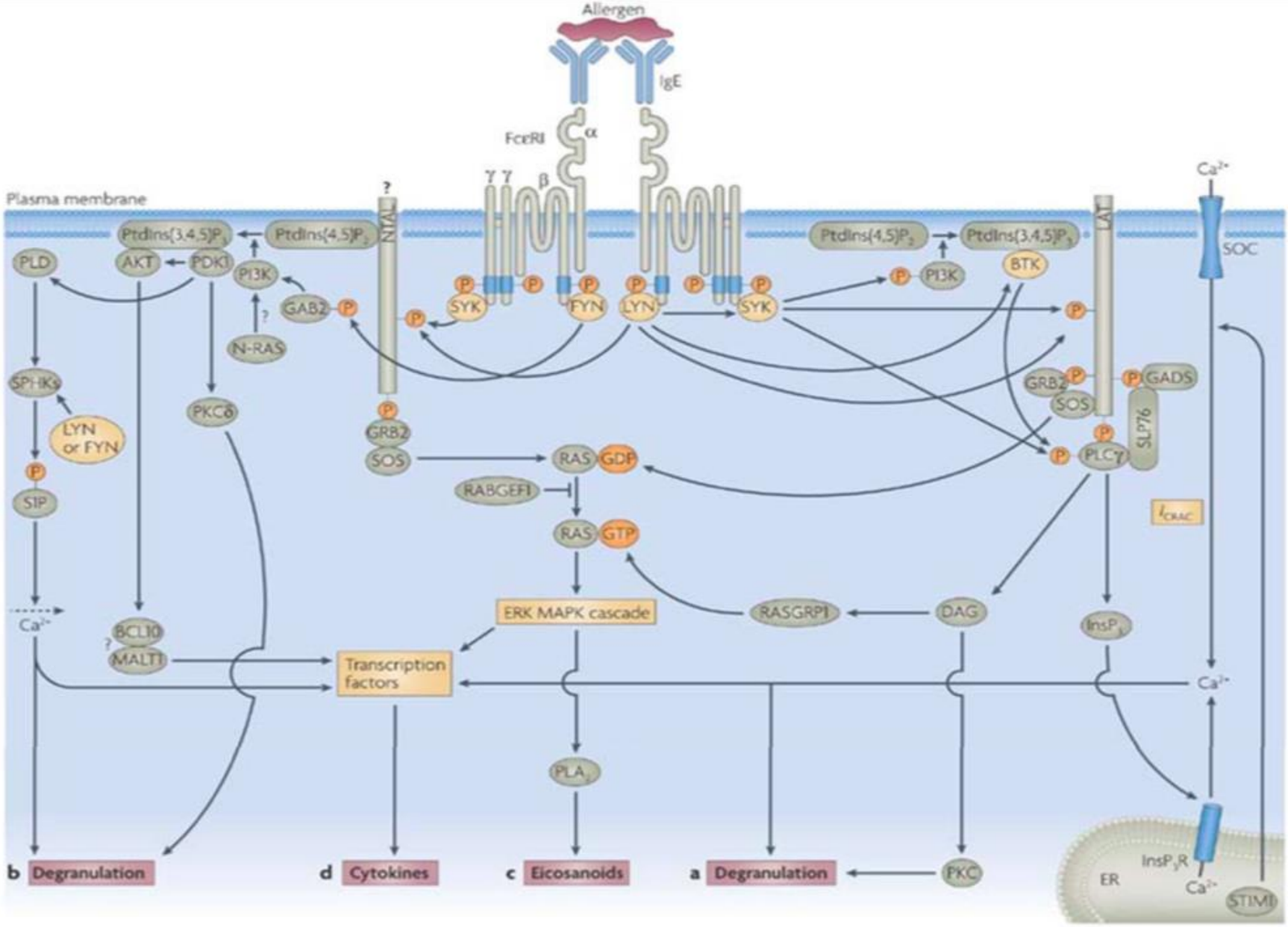


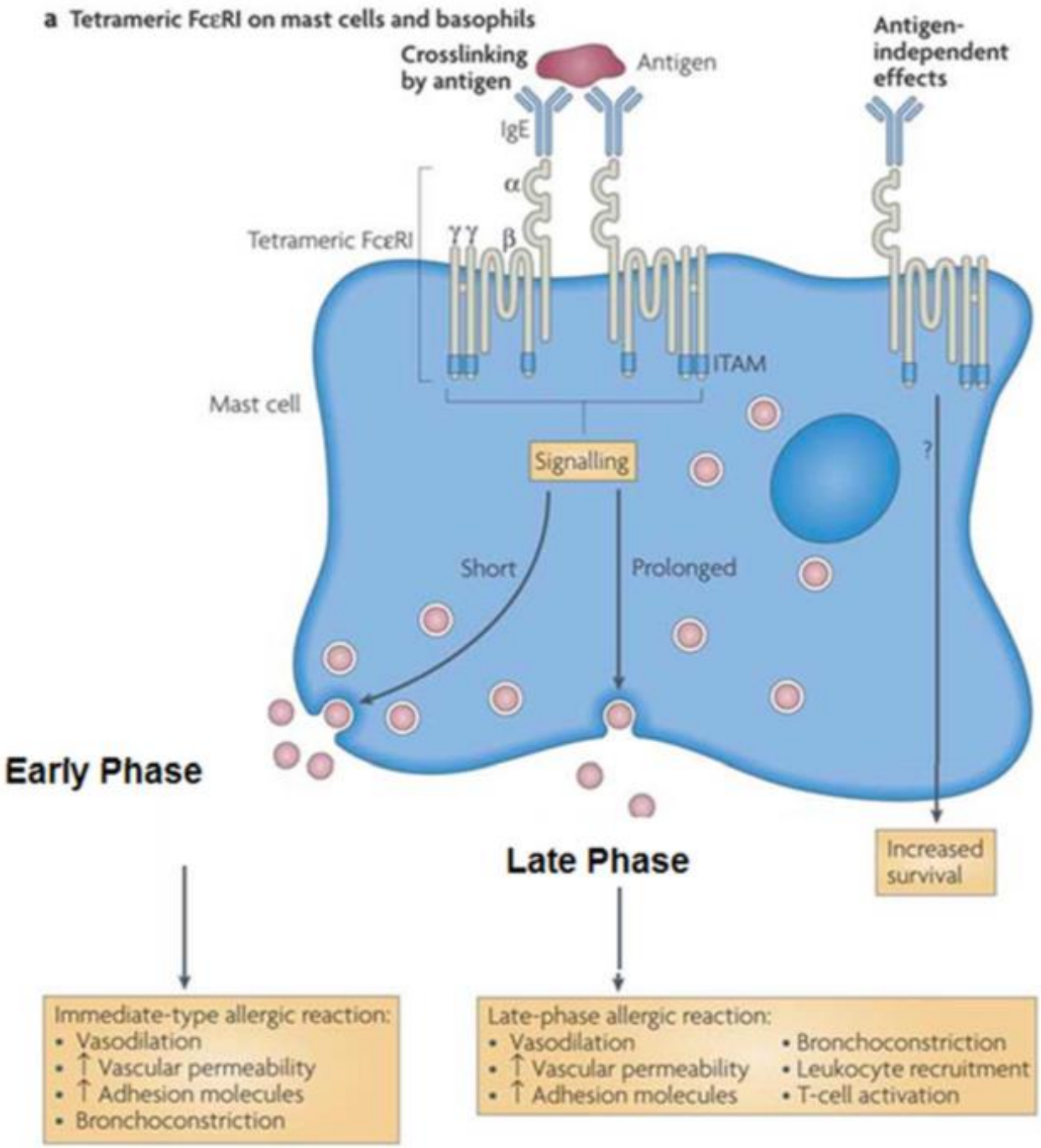
H. Gould and B. Sutton, Nature Reviews Immunology **8**, 205-217 (2008)

Pontage des récepteurs FCεR1: Transduction du signal



S.Kraft & J-P Kinet **Nature Reviews** | Immunology 7, 365-378 (2007)


Allergen
IgE
FcεRI
α
γ γ
β
Plasma membrane
NTAL
?
PtdIns(3,4,5)P3
PtdIns(4,5)P2
PtdIns(4,5)P2
PtdIns(3,4,5)P3
LAT
Ca2+
SOC
PLD
AKT
PDK1
PI3K
GAB2
N-RAS
SYK
FYN
LYN
SYK
PI3K
BTK
SPHKs
LYN or FYN
S1P
PKCδ
GRB2
SOS
GRB2
SOS
GADS
SLP76
PLCγ
RAS GDP
RABGEF1
RAS GTP
ICRAC
ERK MAPK cascade
RASGRP1
DAG
InsP3
BCL10
MALT1
Transcription factors
Ca2+
PLA2
PKC
InsP3R
ER
Ca2+
STIM1
b Degranulation
d Cytokines
c Eicosanoids
a Degranulation


a Tetrameric FcεRI on mast cells and basophils
Crosslinking by antigen
Antigen
Antigen-independent effects
IgE
α
Tetrameric FcεRI
γγ
β
ITAM
Mast cell
Signalling
?
Short
Prolonged
Early Phase
Late Phase
Increased survival
Immediate-type allergic reaction:
• Vasodilation
• ↑ Vascular permeability
• ↑ Adhesion molecules
• Bronchoconstriction
Late-phase allergic reaction:
• Vasodilation
• ↑ Vascular permeability
• ↑ Adhesion molecules
• Bronchoconstriction
• Leukocyte recruitment
• T-cell activation

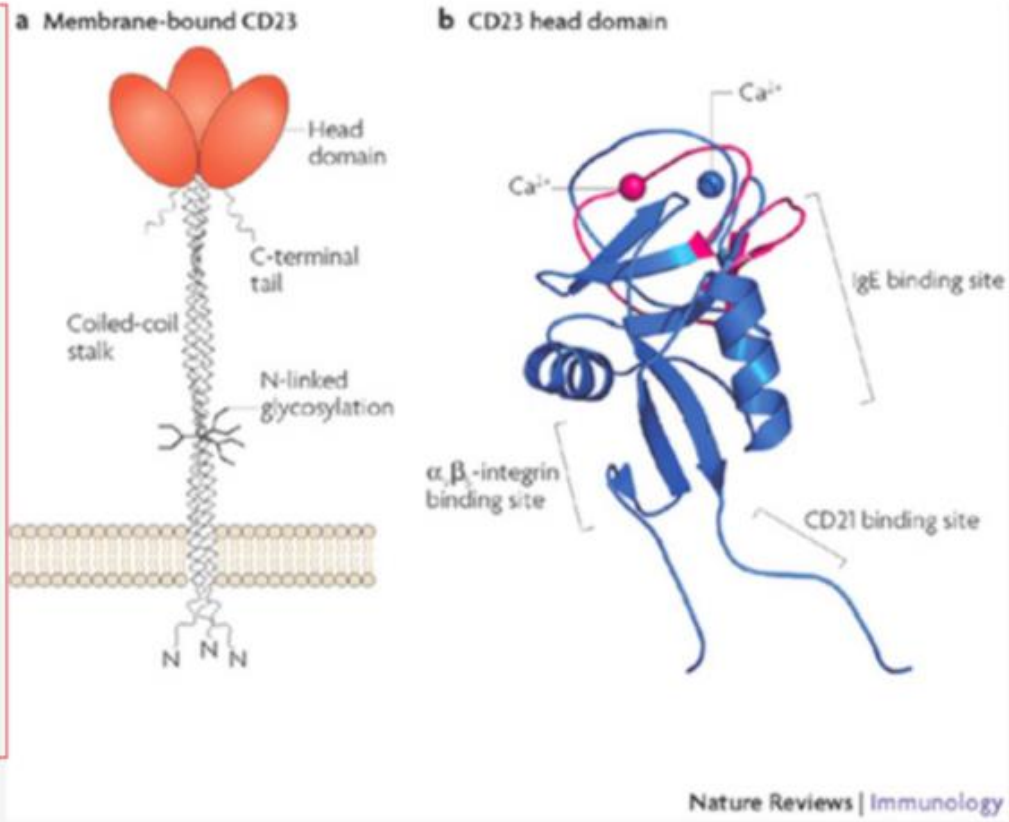
Récepteur de Faible affinité:RFCε2: CD23

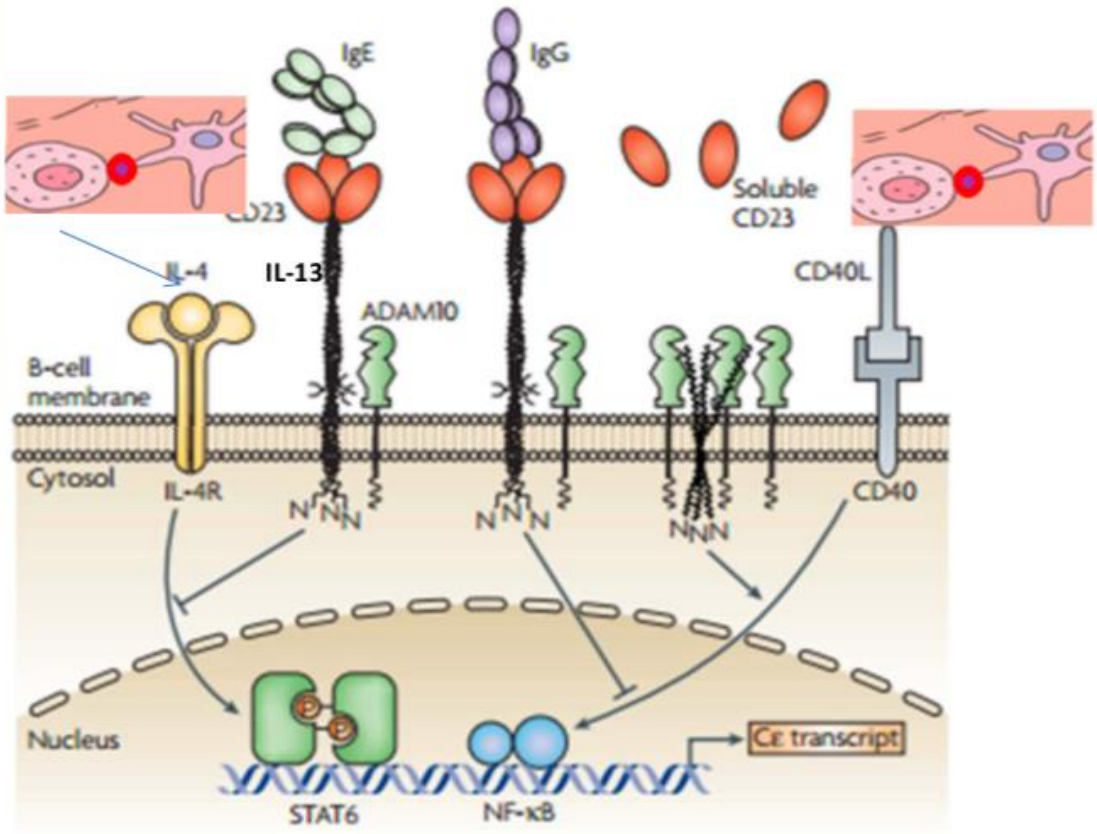
Tête: Lectine C
Exprimés sur les PNE,cellules de Langherans, cellules dendritiques, lymphocytes B, cellules dendritiques, macrophages, mais aussi PNB et mastocytes

R de faible affinité (10^{-7}M)
Demi-vie courte

Faible densité: <500 000/cellules

Régulation de la synthèse des IgE



Signaux de régulation de la synthèse des IgE

- IL-4 synthétisée par les LTh2, mastocytes, PNB, PNE
- IL-13 action similaire
- IL-5, IL-6, LTB4, ECFA, PAF: augmentent la synthèse d'IL-4
- Les Th-1 via l'IFNg,
- Les T-reg via TGFbeta, IL-10 inhibent la secrétion d'IL-4