

République algérienne Démocratique et populaire

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la recherche scientifique

Centre universitaire de Mila

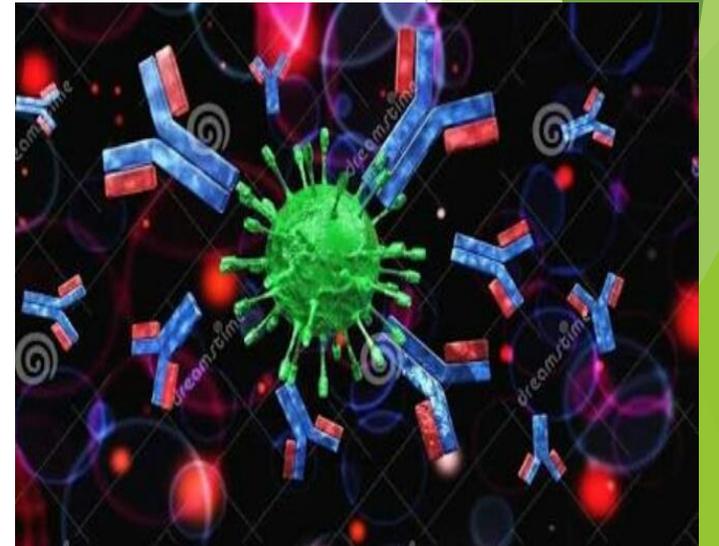
Faculté des sciences de la nature et de la vie

3^{ème} année Biochimie

Module: Immunologie

Les anticorps monoclonaux

Dr Kehili Housseem Eddine



1/Introduction :

- ▶ Au cours des dernières années, de nouveaux agents pharmacologiques ,basés sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux sont apparus en cancérologie .Ces agents s'appuient sur le fait que les cellules tumorales expriment des cibles antigéniques des niveaux plus élevés que les cellules normales.
- ▶ Il existe deux types d'anticorps monoclonaux qui peuvent être, soit non conjugués soit conjugués dits "armés" à un agent cytotoxique qui sera apporté directement au cellules tumorales .
- ▶ D'autres approches sont également envisagées comme le recours à des anticorps monoclonaux particuliers ,par exemple des anticorps bis pacifiques, des anticorps à action intracellulaire ou encore des fragments d'anticorps recombinants

2/Définition:

- ▶ Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits naturellement par une même lignée de lymphocytes B activés ou plasmocyte, reconnaissant le même épisode d'un antigène .
- ▶ A fin de pouvoir être utilisés comme thérapie ,ils sont produits grâce à une cellule issue de la fusion entre un lymphocytes B et une cellule cancéreuse (

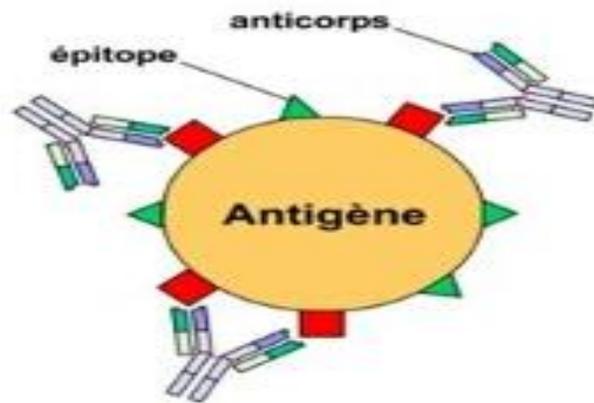
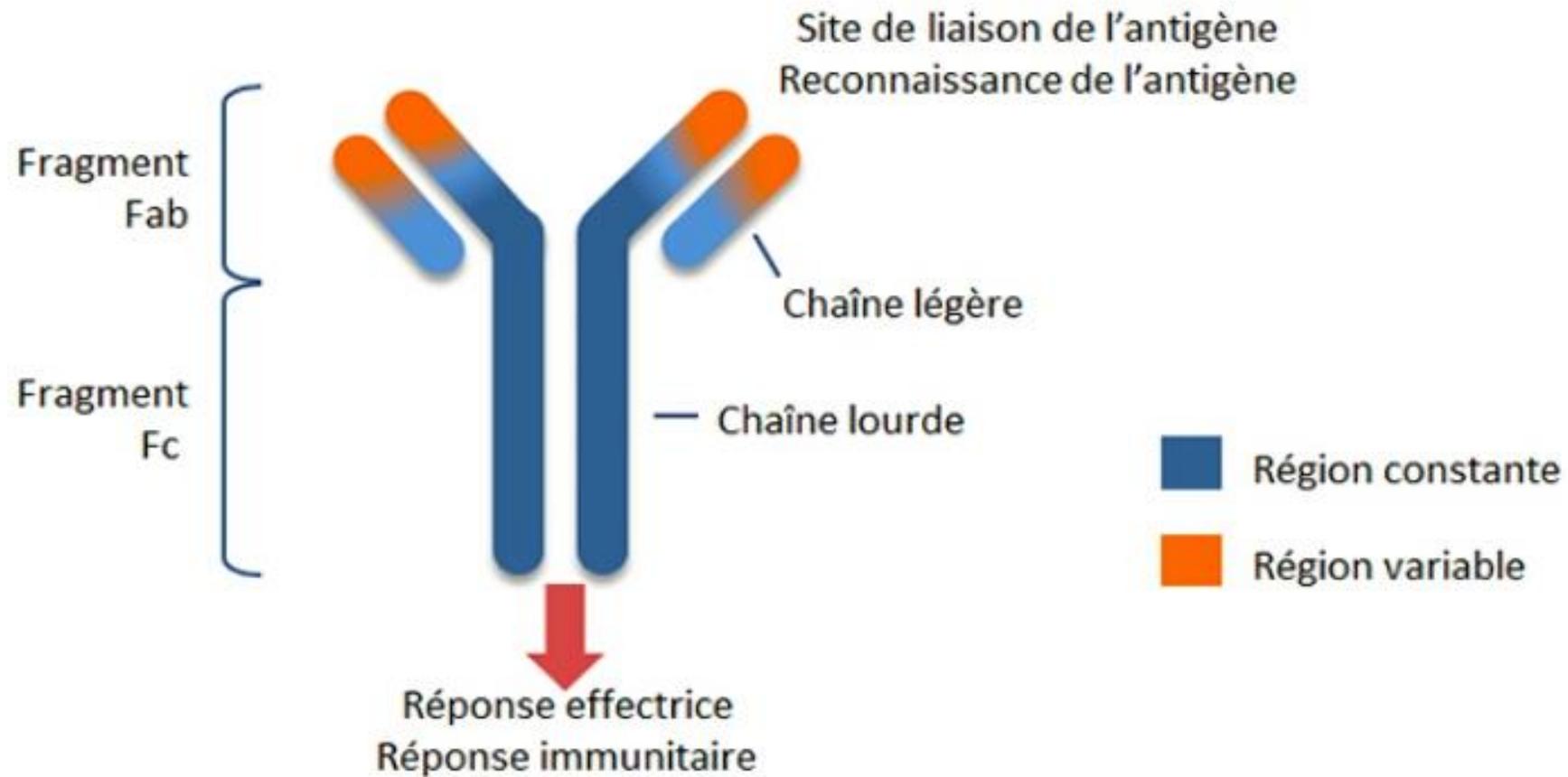


Fig 1 : Des anticorps monoclonaux couplés a un Antigène

3 / Structure et Nomenclature :



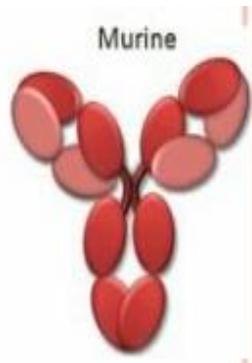
- ▶ Les anticorps monoclonaux qui sont utilisés en thérapeutique se termine par un suffixe **MAB** (Monoclonal Antibody).Selon leurs nature on détermine 4 générations

4/Les différents types des anticorps monoclonaux :

●les anticorps murins :

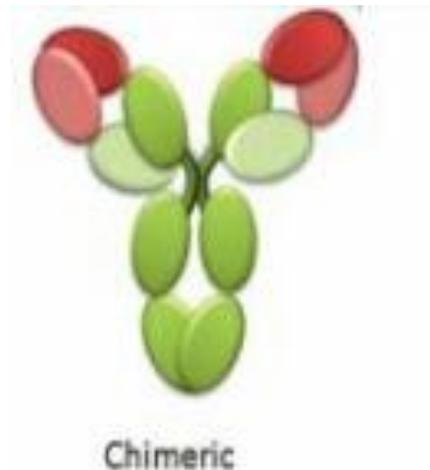
Les 1^{er} utilisés à partir de **1975**,ils portent le suffixe **MOMAB**

Ils ont été produit par la technique des hybridomes qui consiste à former des hybrides entre les lymphocytes B de souris immunisées avec un antigène donné et des cellules de myélome murin.



•Les anticorps chimériques Homme /souris (1984):

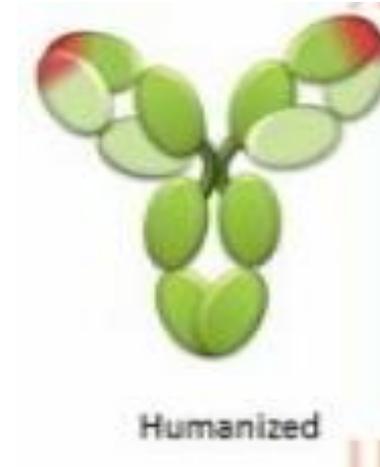
- Constitués de régions variables (VH) et (VL) murines et de régions constantes H et L humaines. Une telle construction génétique Permet de produire un AC hybride dont la Partie constante humaine n'est pas ou très peu Immunogène chez l'homme. Leur dénomination comprend la syllabe **XIMAB**



•Les anticorps monoclonaux humanisés:

Ils présentent un plus grand degré d'humanisation des régions variables avec une substitution des régions hypervariables d'ACm murins au régions hypervariables de domaines VH et VL humains

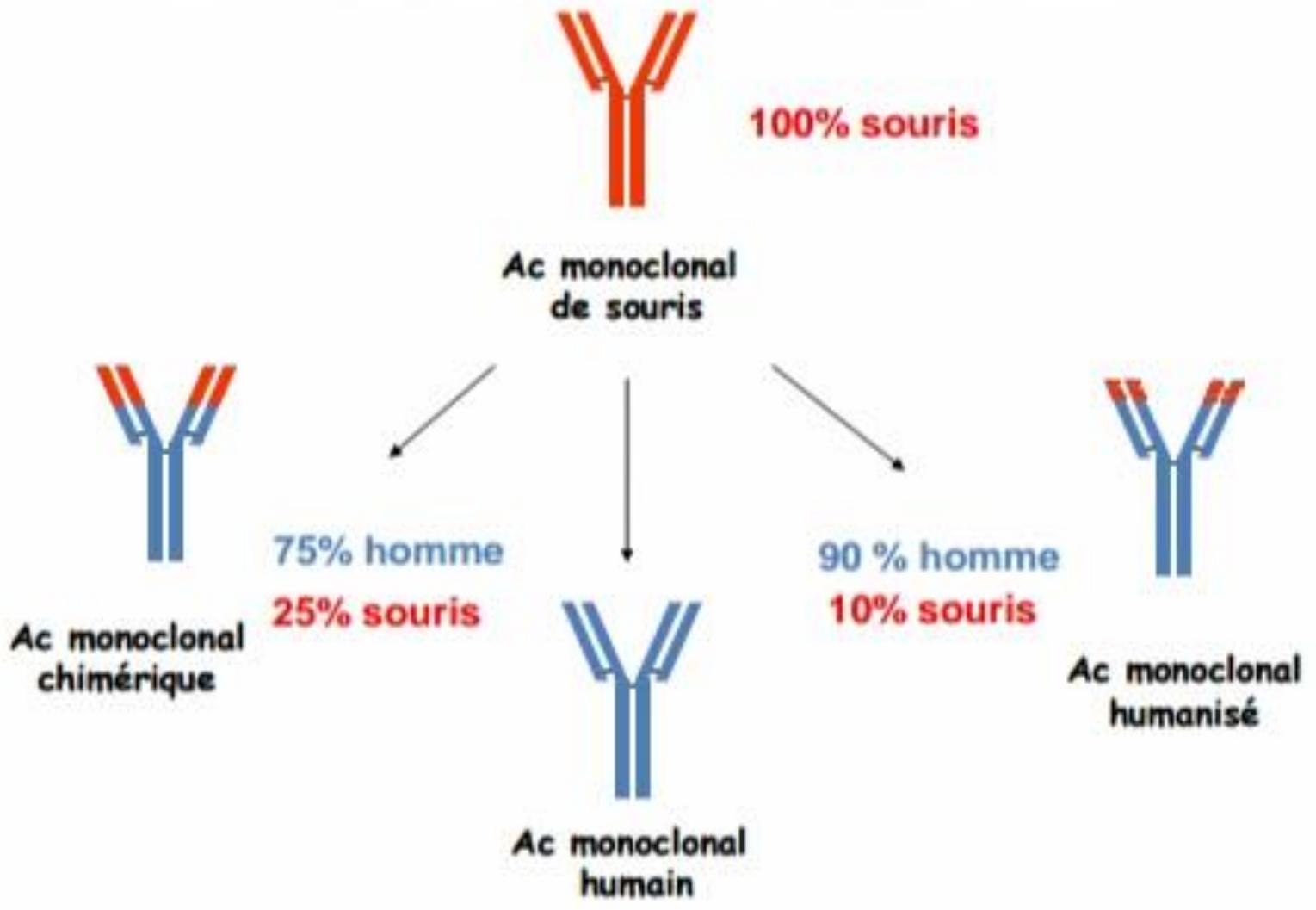
Ils sont identifiés par la syllabe **ZUMAB**.



•Les anticorps entièrement humains (à Partir de 1994):

(ou des anticorps monoclonaux recombinants intégralement humains) Développés grâce à la technologie d'expression des gènes des IG Humaines dans des phages. Ces anticorps portent le suffixe **MUMAB**

LES DIFFÉRENTES FORMES DES AC MONOCLONAUX:



5/ La production des anticorps monoclonaux :

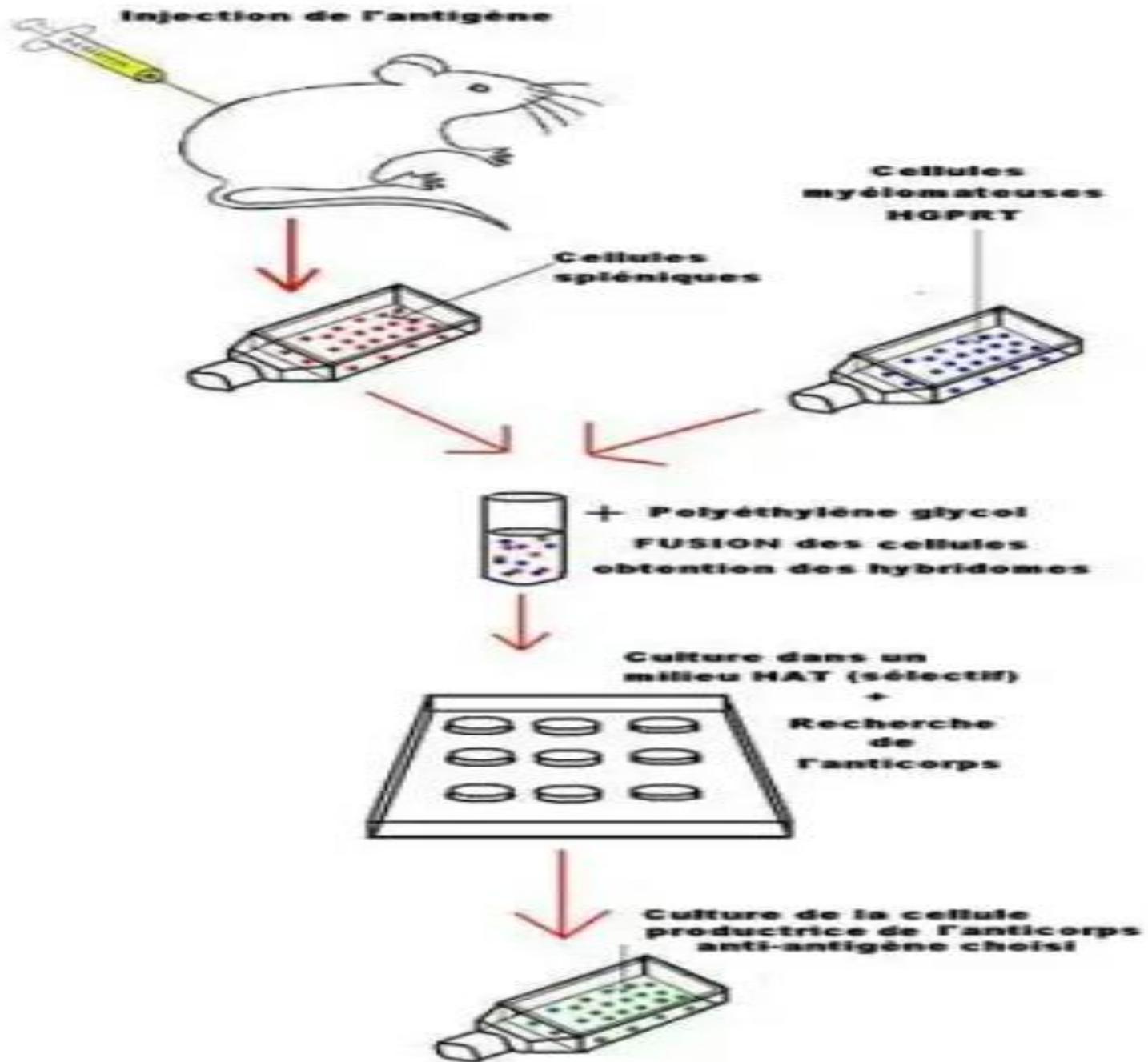
- ▶ La production de ces anticorps in-vitro est très difficile à cause de la faible durée de vie des plasmocytes
- ▶ In-vivo, la production de ces anticorps peut être obtenue en injectant chez l'animal un antigène donné puis extraction de ceux-ci dans le sang. Cette méthode est très coûteuse et très peu anticorps sont obtenus.
- ▶ l'élaboration de la technique des hybridomes par CESAR MILSTEN et GEORGES KHOLER en 1975 a permis d'obtenir une grande quantité d'anticorps à faible coût et ainsi permettre de les utiliser dans de nombreuses applications.

6/ La technique des hybridomes :

- ▶ Cette technique consiste à injecter l'antigène d'intérêt chez une souris puis prélever, au bout de quelques semaines, les cellules de la rate. Parmi ces cellules se trouvent des plasmocytes sécrétant des anticorps dirigés spécifiquement contre l'antigène choisi. On fusionne ces plasmocytes avec des cellules de tumeur appelées cellules myéломateuses (Cellules immortelles) grâce à l'addition de **polyéthylène glycol (PEG)** qui induit la fusion membranaire et permet ainsi d'obtenir des hybridomes qui ont la capacité de se multiplier plus rapidement que les cellules normales du corps productrices d'anticorps et de développer indéfiniment des anticorps spécifiques. Les cellules sont ensuite réparties dans ces plaques multipuits de telle sorte qu'il n'y ait qu'une cellule par puits

► Afin d'éliminer les plasmocytes et les cellules myélomateuses non fusionnés, on utilisera un milieu de culture sélectif **HAT (hypoxanthine aminoptérine thymidine)**. Les plasmocytes non fusionnés meurent rapidement et les cellules myélomateuses utilisées ayant un gène non fonctionnel pour une enzyme intervenant dans la synthèse des nucléotides **hypoxanthine –guanine –phosphoribosyl –transférase (HGRPT)** sont incapables de survivre dans un milieu **HAT**.

Seules les cellules hybrides se multiplient. Au bout d'une dizaine de jours, on recherche dans chaque puits la présence d'anticorps dirigés contre l'antigène utilisé pour immuniser la souris. On repique les cellules productrices. On isole ainsi quelques clones cellulaires producteurs qui pourront être conservés dans l'azote liquide.



8/ Utilisation :

- ▶ Les anticorps monoclonaux utilisés comme médicaments ont tous une nomenclature se terminant par « mab », acronyme de « monoclonal antibody » comme par exemple le Rituximab (traitement de la polyarthrite rhumatoïde).
- ▶ Ils sont utilisés dans les tests de grossesse, dans de nombreux domaines de la recherche en biologie et par de nombreuses techniques (cytométrie en flux, western blots.), dans les tests d'immuno-hématologie.
- ▶ Les anticorps monoclonaux, en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie, ont pris place aujourd'hui dans le traitement standard de nombreuses formes de cancers et pathologies.

- ▶ **Traitement immunosuppresseur** : (Maladies auto-immunes et inflammatoires, rejet de greffe).
- ▶ **Traitement anticancéreux** (élimination des cellules cancéreuses).
- ▶ **Cardiologie** (traitement anti-thrombotique).
- ▶ **Infectiologie** (prophylaxie antivirale).
- ▶ **Allergologie** (traitement asthme).
- ▶ Beaucoup d'espoirs soulevés dans le traitement de nombreuses pathologies lourdes, pour lesquelles les thérapeutiques conventionnelles ont montré leurs limites. (thérapeutiques ciblées)