

Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux

*De la sérothérapie du 19^{ème} siècle
au « Mab business » du 21^{ème} siècle*



Thierry Chardès, Chercheur CNRS, Pharm. D, Ph. D
Immunociblage et Radiobiologie en Oncologie
thierry.chardes@inserm.fr

De la sérothérapie aux anticorps thérapeutiques

1908: P. Ehrlich : « magic Bullets »

Einleitung.
Über Antigene und Antikörper.
Von
Paul Ehrlich
in Frankfurt a. Main.



1890: Von Behring/K
1894: Roux
Sérothérapie anti-di



1893: P. Gibier
1895: Héricourt
Sérothérapie a



La sérothé
le cheval, p
des biotech



1907: Phisalix/Calmettes: sérothérapie anti-venimeuse
1960-1970: sérothérapie anti-RhD (allo-immunisation)
1986: 1^{er} AcM thérapeutique (Murumomab; transplantation)

E. Watier et al. Médecine Sciences, 2009, 25, 999-1009

Droits réservés: fonds Watier du service de documentation de l'Université de Tours

Nature Vol. 256 August 7 1975

Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity

G. KÖHLER
C. MILSTEIN

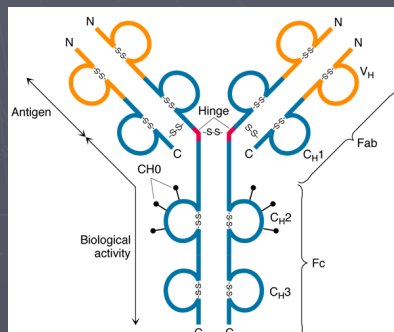
*MRC Laboratory of Molecular Biology,
Hills Road, Cambridge CB2 2QH, UK*

La fusion d'une cellule myélomateuse avec un lymphocyte B de souris immunisée avec des GRM donne un hydridome sécréteur indéfiniment d'un AcM anti-GRM

Prix Nobel 1984
Fusion.....réussie mais non brevetée

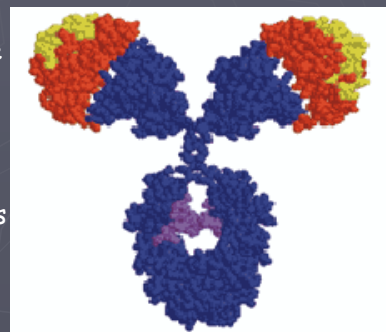
Structure des anticorps

- ◆ Glycoprotéine de taille importante (150 kDa ; ~ 10 nm)
- ◆ Structure en domaines
- ◆ Reconnaissance très précise de l'antigène
- ◆ Le domaine variable ne représente qu'environ 33% de l'anticorps
- ◆ La zone d'interaction avec l'antigène représente moins de 10% (CDRs)



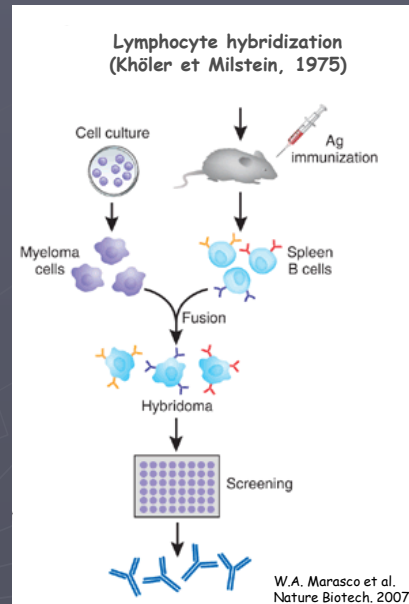
Liaison
à l'antigène

Fonctions effectrices



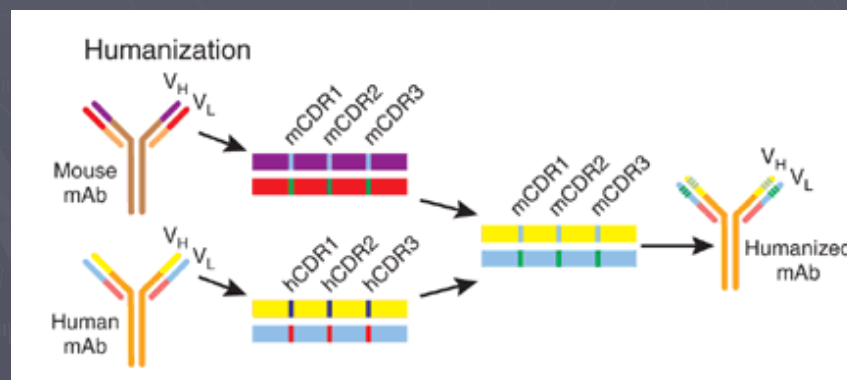
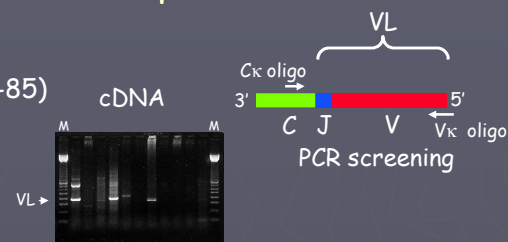
Modes d'obtention des anticorps monoclonaux

1. Lymphocyte hybridization :
Mouse monoclonal antibodies
2. Humanization/CDR grafting :
Recombinant antibodies
3. Phage display :
Synthetic antibodies
4. Transgenic mouse :
Human antibodies



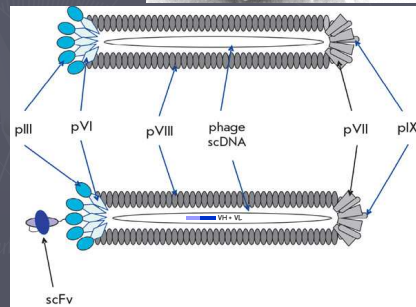
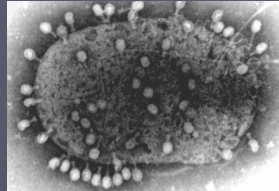
Modes d'obtention des anticorps monoclonaux

Humanization/CDR grafting (1983-85)
Recombinant antibodies

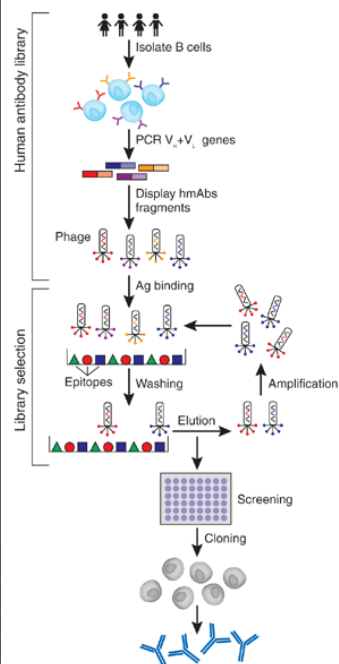


Modes d'obtention des anticorps monoclonaux

Microbial (phage) display (1989)
Synthetic antibodies



Microbial (Phage) display

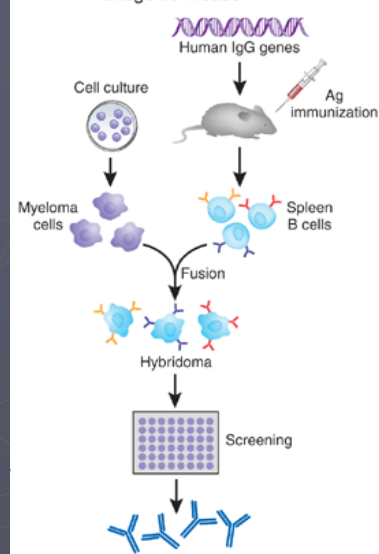


Modes d'obtention des anticorps monoclonaux

Transgenic mouse (1994)
Human antibodies



Transgenic mouse



Les systèmes d'expression des anticorps monoclonaux

Cellules de mammifères (CHO, cellules de myélome, de lymphome...)

Bactéries (*Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*...)

Levures (*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*...)

Cellules transformées (rétrovirus, adenovirus, vaccinia, SV40...)

Cellules d'Insectes (Sf9/baculovirus...)

Animaux/plantes transgéniques



Anticorps monoclonaux : Classification

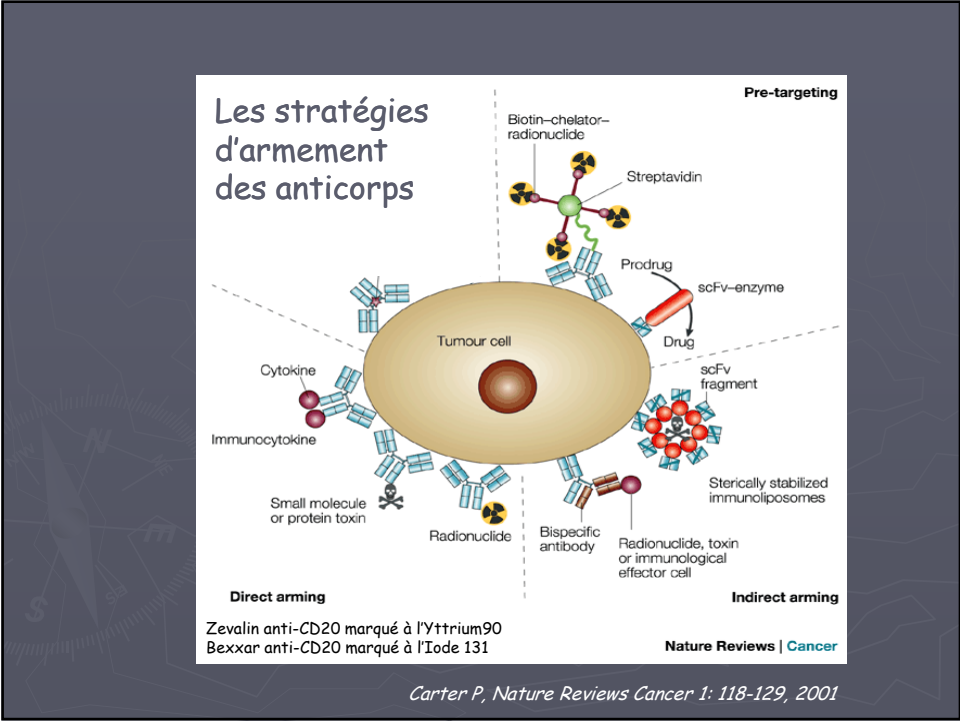
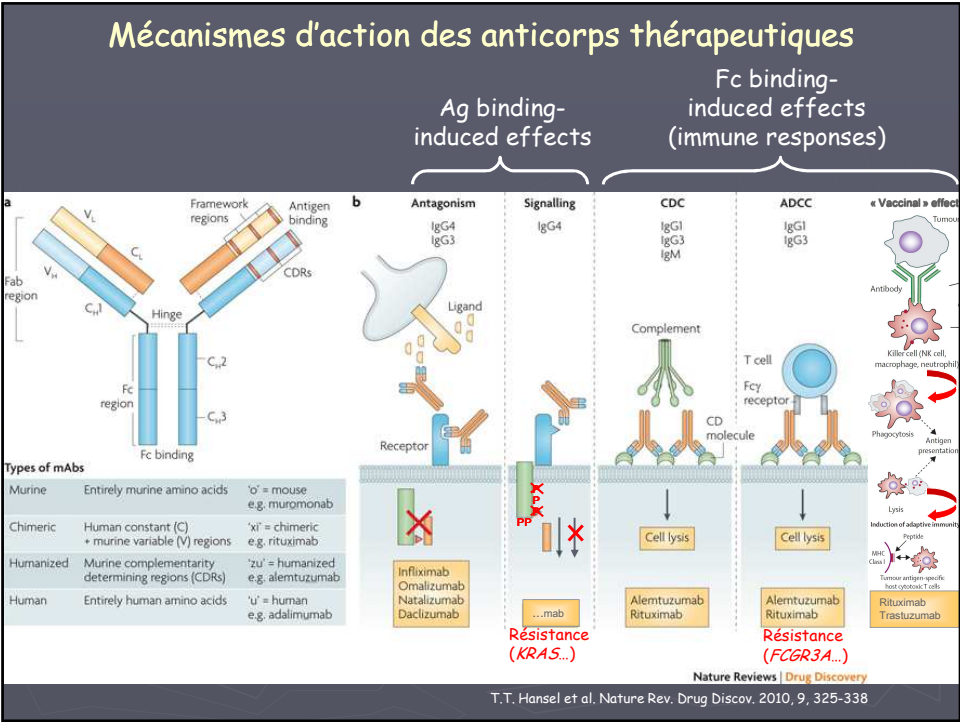


Tosi_tu_mo_mab
Ibri_tu_mo_mab

Ce_tu_xi_mab
Ri_tu_xi_mab

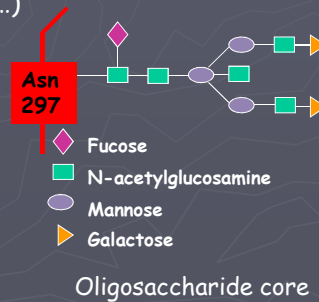
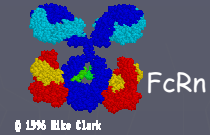
Tras_tu_zu_mab
Per_tu_zu_mab

Panitu_tum_u_mab

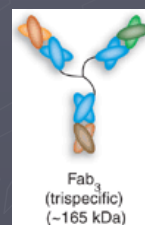
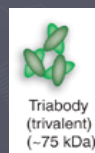
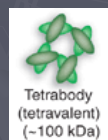
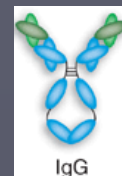
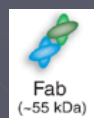


Stratégies d'amélioration des anticorps

- Amélioration du paratope
- Amélioration du Fc (liaison au C1q, aux FcγR, au FcRn)
- Amélioration de la glycosylation des anticorps (afucosylation....)
- Amélioration de la stabilité des anticorps (PEGylation...)
- Amélioration du potentiel toxique (maytansine...)



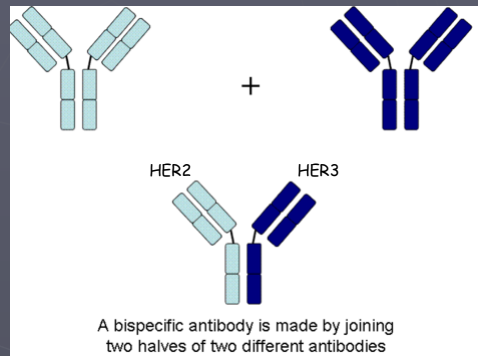
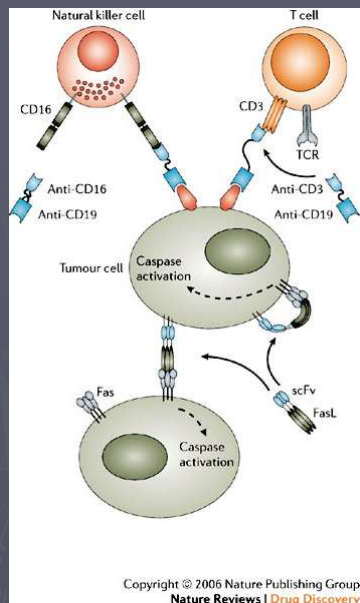
Vers de nouvelles molécules d'anticorps



Monospecific

Multispecific

Perspectives: Bispecific antibody

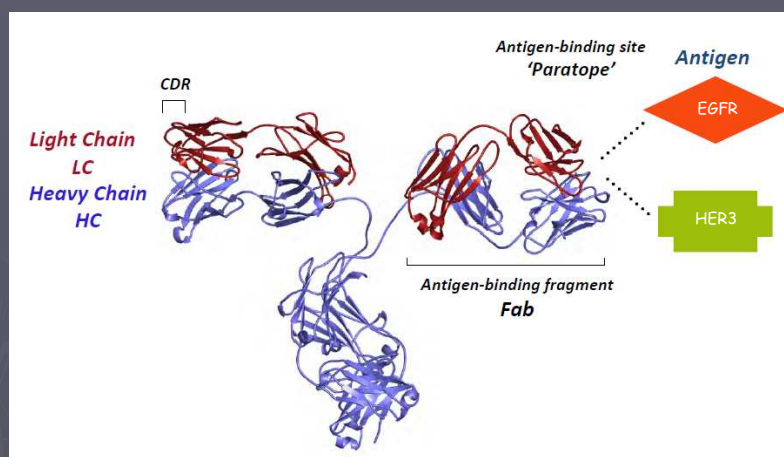


A bispecific antibody is made by joining two halves of two different antibodies

MM-111 anti-HER2 et anti-HER3
(Merrimack Pharma/Sanofi Aventis)

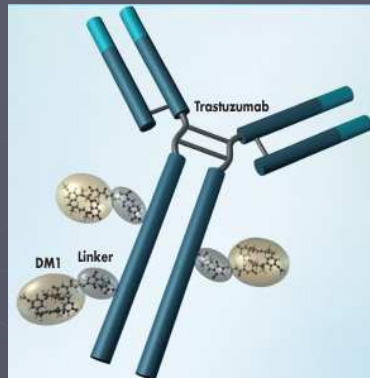
Blinatumomab (Micromet/MedImmune)

Perspectives: « two-in-one » antibody



MEHD7945A
(Genentech/Roche)

Perspectives: antibody-drug conjugate (ADC)



DM1-trastuzumab
(Genentech/Roche)

MMA-Anti-CD30 Brentuximab
(Seattle Genetics)

Enzyme-cleavable Linker
+ Cytotoxic agents:
Emtensine
Monomethylauristatine

Environ 500 anticorps sont en essai thérapeutique,
toutes indications confondues

Panorama des anticorps en oncologie

201 anticorps en oncologie thérapeutique entre la phase I et III (08/12/2012)

Environ 110 cibles différentes

62% anticorps en indications « tumeurs solides »

31% anticorps en indication « tumeurs hématologiques »

20% anticorps marqués (radio 19, drogue 15, toxine 5, cytokine 4, vaccin 2)

9 anticorps développés par des sociétés françaises (4.7%)

Mab business

La moitié des revenus issus des 20 premiers produits des biotechnologies viennent des anticorps thérapeutiques (25 US \$B)

Antibiotic market: 42 US \$B (2009)

Temps d'approbation moyen très rapide (8 ans)

Dépend de l'indication initiale
% d'approbation élevé (30%)

Procédures « facilitatrices »:
Fast Track, Priority Review,
Orphan Drug

Pas de « Patent Cliff »
Biosimilaire difficile

Choix de l'indication initiale
Essais comparatifs
Prix (interdisciplinarité)
Biomarqueurs diagnostic

P.A. Scolnik, Mabs, 2009, 1, 179-184

Table 1 FDA-approved marketed mAbs

Generic	Name	Trade	Structure	Target	Approval (Y)	Sales	% Top 20
First Tier						(U.S. \$B)	
infliximab		Remicade®	Ch	TNF	4.6	\$5.0	9.84
rituximab	Cancer (C) BS Reditux	Rituxan® MabThera®	Ch	CD20	5.1	\$4.9	9.62
trastuzumab	C	Herceptin®	Hm	HER2	7.5	\$4.3	8.45
bevacizumab	C	Avastin®	Hm	VEGF	7.1	\$3.6	7.15
adalimumab		Humira®	Hu	TNF	3.7	\$3.1	6.04
cetuximab	C	Erbix®	Ch	EGFR	9.7	\$1.4	2.73
ranibizumab		Lucentis®	Hm	VEGF	6.8	\$1.2	2.39
palivizumab		Synagis®	Hm	RSV	3.6	\$1.1	2.25
Second Tier						(U.S. \$M)	
tositumomab	C	Bexxar®	Mu	CD20	13.7	\$10.3	0.02
alemtuzumab	C	Campath®	Hm	CD52	10.4*	\$108.0	0.21
certolizumab pegol		Cimzia®	Hm	TNF	n/a	n/a	n/a
gemtuzumab ozogamicin	C	Mylotarg®	Hm	CD33	6.5	\$60.0	0.12
muromonab-CD3		Orthoclone OKT3®	Mu	CD3	n/a	\$150.0	0.30
efalizumab		Raptiva®	Hm	CD11a	10*	\$163.0	0.32
abciximab	BS Clotina	ReoPro®	Ch	GP IIb/IIIa	n/a	\$380.0	0.75
basiliximab		Simulect®	Ch	CD25	n/a	\$300.0	0.59
eculizumab		Soliris®	Hm	C5	n/a	\$230.0	0.45
natalizumab		Tysabri®	Hm	a-4 integrin	10.6*	\$100.0	0.20
panitumumab	C	Vectibix®	Hu	EGFR	7.4	\$365.0	0.72
omalizumab		Xolair®	Hm	IgE	9.7	\$472.0	0.93
daclizumab		Zenapax®	Hm	CD25	n/a	\$60.0	0.12
ibritumomab tiuxetan	C	Zevalin®	Mu	CD20	10.2	\$17.0	0.03