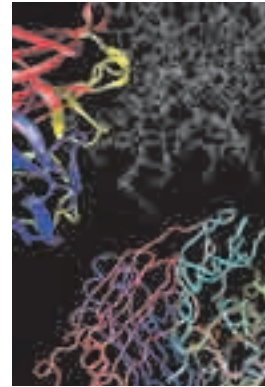


► En 1969, Brambell, s'intéressant à la longue demi-vie sérique des IgG et à leur aptitude à traverser la barrière materno-fœtale, les attribue à un récepteur spécifique de la portion Fc, appelé plus tard FcRn, *neonatal Fc receptor*. La résolution de sa structure a permis de l'identifier comme une molécule apparentée au complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, capable de prendre en charge les IgG et l'albumine grâce à des liaisons dépendantes du pH. Le FcRn assure à la fois des fonctions de recyclage permettant aux IgG et à l'albumine d'échapper au catabolisme endothélial, de transcytose favorisant la biodistribution des IgG dans l'organisme et sans doute de coopération lors de la phagocytose. Le FcRn est donc étroitement associé à la pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques, ce qui ouvre de séduisantes perspectives en termes d'optimisation de l'utilisation de ces biomolécules. ◀

FcRn, un récepteur d'IgG aux multiples facettes

Charlotte Magdelaine-Beuzelin,
Marc Ohresser, Hervé Watier



C. Magdelaine-Beuzelin,
H. Watier, M. Ohresser : Université
François Rabelais de Tours ;
CNRS, UMR 6239,
équipe Immunogénomique
et anticorps thérapeutiques ;
CHRU de Tours,
Laboratoire d'immunologie,
10, boulevard Tonnellé,
37032 Tours Cedex 1, France.
watier@med.univ-tours.fr

mystérieux récepteur prit définitivement le nom de FcRn, *neonatal Fc receptor*, lorsqu'il fut identifié chez le rat [4]. FcRn est maintenant parfaitement caractérisé du point de vue de sa structure et de sa très vaste distribution dans les organismes, du fœtus à l'adulte, et son rôle clé dans la protection des IgG vis-à-vis du catabolisme des protéines plasmatiques en fait un acteur incontournable de la pharmacocinétique des anticorps thérapeutiques.

Structure du FcRn et interaction avec les IgG

La première surprise fut de découvrir qu'à la différence des autres FcγR, FcRn appartenait à la famille des molécules du CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) de classe I [4] (Figure 1). La cocrystallisation de l'ectodomaine du FcRn avec une portion Fc d'IgG montre cette dernière « tête en bas », prise en tenaille entre deux molécules de FcRn (Figures 1 et 2). Sur l'IgG, la région de liaison au FcRn chevauche les domaines CH2 et CH3 (Figure 1) et implique notamment les résidus His310 du domaine CH2 et His435 du domaine CH3 (remplacée par une arginine sur les IgG3) [5]. Ces deux histidines sont chargées positivement à pH inférieur à 6,5, formant des ponts salins avec les résidus correspondants sur le FcRn, ce qu'un pH supérieur à 7,0 fait disparaître [5].

Les séquences du FcRn de l'homme et de la souris ne sont homologues qu'à 65 % [6], l'une des différences

Il y a cent ans, Ransom rapporta le cas d'une femme enceinte atteinte de diphtérie qu'il traita par sérothérapie. La patiente accoucha 24 heures après avoir reçu les deux injections curatives et curieusement l'enfant nouveau-né ne présenta pas de signes de maladie. Il conclut alors son observation en supposant avoir donné une dose prophylactique à l'enfant « via le sang de sa mère » [1]. Il fallut attendre plus d'un demi-siècle avant que Brambell n'élucide le phénomène : partant de l'observation que seules les IgG, et non les autres classes d'immunoglobulines, avaient une demi-vie plasmatique longue et traversaient le placenta, que le phénomène était saturable et que la portion Fc était nécessaire, il postula l'existence d'un récepteur dédié [2]. Puisque les cellules impliquées dans le transfert des IgG présentaient des microvillosités, il imagina que les IgG pouvaient être internalisées et avança que la fixation à ce récepteur les protégerait de la dégradation par les enzymes lysosomales, retardant leur catabolisme [2, 3]. Tout était dit ! Ce que Brambell n'avait pas démontré, il l'avait pressenti. Ce

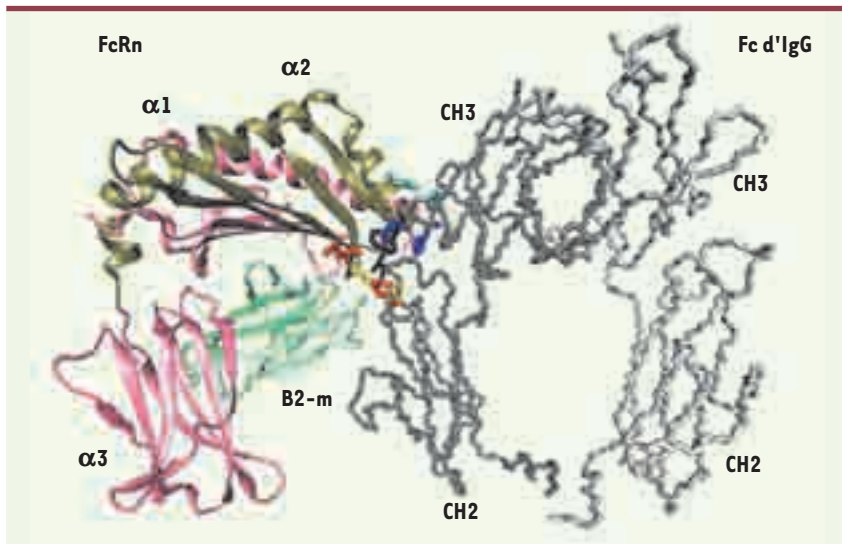


Figure 1. Représentation tridimensionnelle de l'interaction entre FcRn et IgG. Le FcRn est un hétérodimère composé de la β 2-microglobuline (β 2-m en vert) associée de façon non covalente à une chaîne lourde α transmembranaire (45 kDa) repliée en trois domaines extracellulaires : α 1 (rose), α 2 (bronze) et α 3 (rose) seuls ici représentés. Bien que le FcRn soit apparenté aux molécules de classe I du CMH, la cavité localisée entre les domaines α 1 et α 2 est trop étroite pour accueillir un peptide et exercer une fonction de présentation d'antigène. Le site de fixation des IgG sur FcRn est différent de celui de l'albumine et la fixation des IgG n'influence pas celle de l'albumine [7]. Le FcRn se lie au Fc de l'IgG (gris) à l'interface

entre les domaines constants CH2 et CH3, c'est-à-dire un site distinct de celui impliqué dans la liaison au C1q et aux Fc γ R. L'interaction est centrée sur des résidus hydrophobes associant le Trp133 du FcRn et l'Ile253 du Fc (résidus noirs), renforcée par des ponts salins impliquant sur FcRn Glu117, Glu118, Asp132 et sur Fc His310, Gln311 et His435 respectivement [5]. Les acides aminés impliqués dans ces liaisons sont respectivement figurés en jaune, rouge, bleu et cyan. La figure a été obtenue à partir du cocrystal FcRn-Fc d'IgG de rat (*protein data bank* (PDB) 1lft). La portion Fc du cocrystal a été remplacée par son équivalent humain (PDB 1e4k) en superposant les deux Fc afin de donner à la portion humaine une bonne orientation vis-à-vis du FcRn.

notables étant que le FcRn murin présente un site de N-glycosylation (Asn128) absent du FcRn humain et que ce glycanne semble influencer l'affinité de la liaison [5].

Fonctions du FcRn

L'une des fonctions majeures du FcRn est connue sous le nom de recyclage. Elle consiste à extraire les IgG de la voie du catabolisme endothélial des protéines plasmatiques pour les restituer intactes dans la circulation (Figure 2, fléchage bleu). Les IgG partagent cette propriété en exclusivité avec l'albumine qui se lie aussi à FcRn et bénéficie du recyclage [7]. Chez la souris, on a pu calculer que FcRn protège de la dégradation la moitié des molécules d'albumine internalisées et quatre cinquièmes des IgG, ce qui pourrait être un mécanisme énergétiquement plus économique pour l'organisme que la synthèse *de novo* de ces molécules [7]. Ce recyclage explique leur demi-vie longue (trois semaines pour les IgG), tout en permettant le maintien de concentrations plasmatiques élevées puisqu'IgG et albumine représentent 70 % des protéines plasmatiques. Le catabolisme des IgG et de l'albumine augmente lorsque leurs concentrations sanguines sont trop élevées, suite à la saturation du FcRn qui ne peut en recycler davantage [2]. La transcytose des IgG d'un pôle à l'autre des épithéliums ou des endothéliums est la deuxième fonction majeure du FcRn permettant d'assurer leur biodistribution dans l'organisme (Figure 2, fléchage orange). Comme pour le recyclage, FcRn se trouve ainsi étroitement associé au trafic vésiculaire et aux variations de pH qui l'accompagnent. À pH neutre (compartiment extracellulaire),

la liaison des IgG au FcRn est négligeable mais la protonation des résidus histidine de l'IgG à pH légèrement acide permet de créer la liaison à FcRn.

Certains résidus de la portion intracytoplasmique de FcRn interviennent dans sa localisation vésiculaire, et il semble que ce soit la phosphorylation d'un résidu sérine qui permette d'orienter FcRn vers un mécanisme de transcytose plutôt que de recyclage [8]. La fonction de transcytose intervient pour favoriser le passage des IgG au travers des endothéliums et des barrières fœtoplacentaire, intestinale, biliaire ou glomérulaire, ou à l'inverse probablement pour refouler les IgG ayant franchi la barrière hémato-méningée ou hématorétinienne [9]. Enfin, une troisième grande fonction du FcRn serait de coopérer avec les Fc γ R classiques dans les fonctions de phagocytose et de présentation des complexes immuns, en prenant peut-être le relais des Fc γ R pour la liaison aux IgG dans les compartiments endosomiaux acides. Cette fonction encore mal connue de FcRn explique sans doute qu'il soit exprimé dans les cellules présentatrices d'antigène [9] et les polynucléaires neutrophiles [6].

FcRn et Ac thérapeutiques

On sait maintenant que l'échec clinique des anticorps monoclonaux murins vient de leur très courte

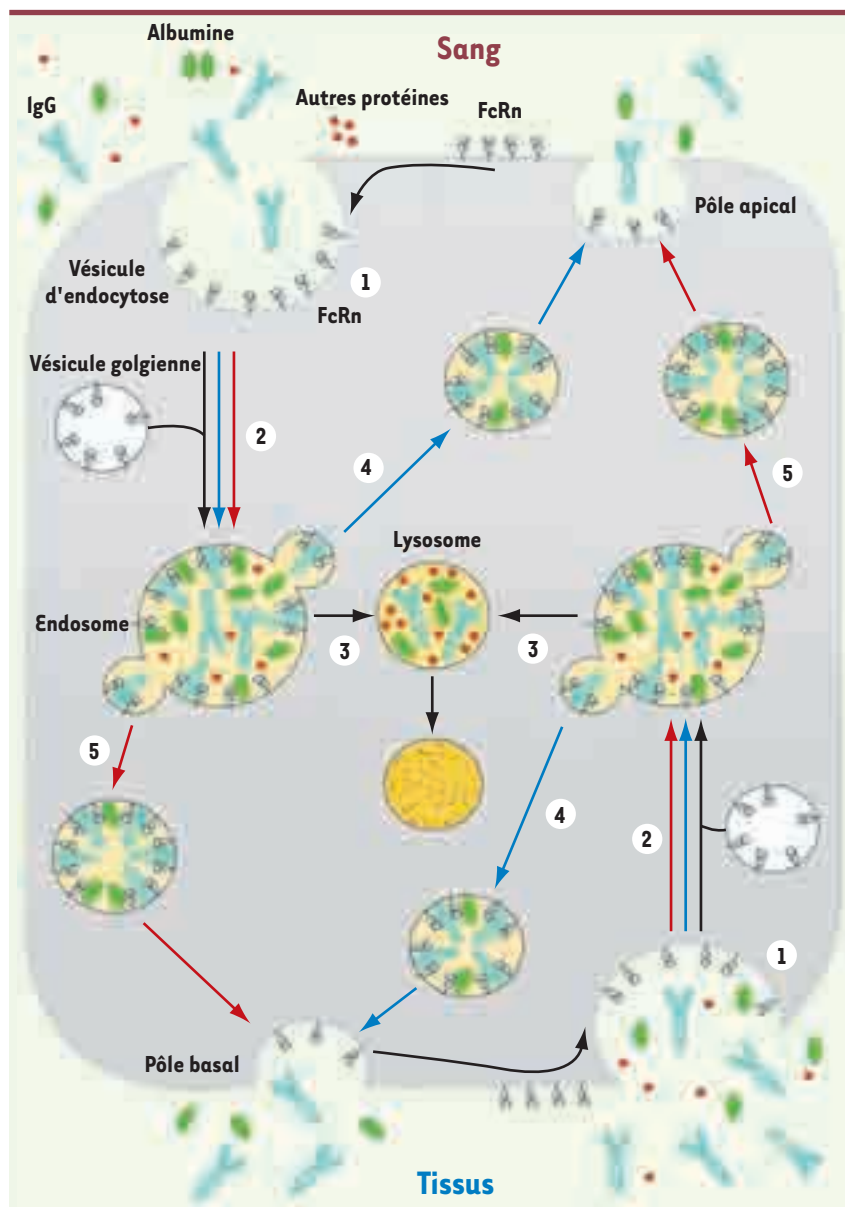


Figure 2. Représentation schématique du trafic cellulaire de FcRn. Le FcRn est largement exprimé dans les cellules endothéliales, comme dans le schéma, et épithéliales. Dans ces cellules polarisées, FcRn peut être exprimé au niveau de la membrane plasmique, se distribuant plus ou moins équitablement entre les pôles apical et basal selon les types cellulaires. En réalité, la majeure partie de FcRn se trouve dans les compartiments vésiculaires intracellulaires. **1.** Les cellules exprimant FcRn sont douées de pinocytose et peuvent internaliser à leur pôle apical et/ou basal les protéines solubles présentes dans l'environnement, dont l'albumine (en vert) et les IgG (en bleu). Dans ces vésicules d'endocytose, le pH est neutre et FcRn ne s'associe ni aux IgG, ni à l'albumine. **2.** La fusion de ces vésicules avec d'autres vésicules d'origine golgienne produit un endosome dont le pH s'acidifie, ce qui permet au FcRn de se lier aux IgG et à l'albumine, dans la limite des molécules de FcRn disponibles. **3.** Les IgG et l'albumine excédentaires, ainsi que les autres protéines ne se liant pas à FcRn (en rouge), suivent la voie lysosomale de plus en plus acide (figurée en jaune, fléchage noir) conduisant à leur dégradation. **4.** Les IgG et l'albumine captées par FcRn sont recyclées, c'est-à-dire reconduites à la surface apicale et/ou basale (fléchage bleu). En fusionnant avec la membrane plasmique, le pH remonte et les IgG comme l'albumine se dissocient de FcRn, ce qui permet leur libération dans le milieu extracellulaire. FcRn se retrouve alors temporairement exprimé en surface, avant d'être de nouveau internalisé. **5.** Le FcRn assure aussi le transfert des IgG et de l'albumine d'un pôle à l'autre de la cellule (fléchage orange) dans le sens apical vers basal ou à l'inverse.

demi-vie chez l'homme résultant de la faible affinité du FcRn humain pour les IgG de souris [10]. La solution fut apportée par l'humanisation de la portion Fc qui réduit aussi l'immunogénicité et améliore l'interaction avec les mécanismes effecteurs. L'étape ultérieure serait maintenant de pouvoir augmenter la demi-vie des anticorps thérapeutiques afin d'accroître leur efficacité et/ou de réduire les doses administrées. Cette amélioration pourrait passer par la sélection d'anticorps à portion Fc mutée ayant une affinité pour le FcRn accrue à pH acide. Néanmoins, le gain d'affinité obtenu avec ces mutants (jusqu'à vingt-huit fois celle de l'IgG sauvage) n'est pas systématiquement associé à une amélioration de la pharmacocinétique et en particulier à un allongement de la demi-vie [11].

FcRn n'a peut-être donc pas encore livré tous ses mystères... ♦

FcRn, a multifaceted IgG receptor

SUMMARY

Neonatal Fc receptor, key control of immunoglobulins biodistribution

In 1969, Brambell, while studying the long serum half-life of IgG and their ability to cross the materno-foetal barrier, attributed these two properties to the existence of a specific Fc receptor, which was later denominated FcRn for neonatal Fc receptor. The resolution of its structure revealed that it is a MHC class-I-like molecule. FcRn is able to load IgG and albumin in a pH-dependent manner. It acts as an intracellular transport protein and as such is controlling the serum half-life of these proteins (apical recycling of IgG and albumin in endothelial cells), IgG biodistribution (apical to basolateral and basolateral to apical transport of IgG in epithelial and endothelial cells) and it may also contribute

to phagocytosis. FcRn is thus a key partner in the pharmacokinetics of therapeutic antibodies, opening interesting prospects for optimisation of their use. ♦

CONFLIT D'INTÉRÊTS

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Ransom DR. Prophylactic effect of antitoxin on the child in utero. *J Am Med Ass* 1909 ; lvi : 556.
2. Brambell FWR, Hemmings WA, Morris IG. A theoretical model of γ -globulin catabolism. *Nature* 1964 ; 203 : 1352-5.
3. Brambell FWR. The transmission of immune globulins from the mother to the foetal and newborn young. *Proc Nutr Soc* 1969 ; 28 : 35-41.
4. Simister NE, Mostov KE. An Fc receptor structurally related to MHC class I antigens. *Nature* 1989 ; 337 : 184-7.
5. Martin WL, West AP Jr, Gan L, Bjorkman PJ. Crystal structure at 2.8 Å of an FcRn/heterodimeric Fc complex: mechanism of pH-dependent binding. *Mol Cell* 2001 ; 7 : 867-77.
6. Vidarsson G, Stemerding AM, Stapleton NM, et al. FcRn: an IgG receptor on phagocytes with a novel role in phagocytosis. *Blood* 2006 ; 108 : 3573-9.
7. Anderson CL, Chaudhury C, Kim J, et al. Perspective-FcRn transports albumin: relevance to immunology and medicine. *Trends Immunol* 2006 ; 27 : 343-8.
8. McCarthy KM, Lam M, Subramanian L, et al. Effects of mutations in potential phosphorylation sites on transcytosis of FcRn. *J Cell Sci* 2001 ; 114 : 1591-8.
9. Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. *Nat Rev Immunol* 2007 ; 7 : 715-25.
10. Ober RJ, Radu CG, Ghetie V. Differences in promiscuity for antibody-FcRn interactions across species: implications for therapeutic antibodies. *Int Immunol* 2001 ; 13 : 1551-9.
11. Datta-Mannan A, Witcher DR, Tang Y, et al. Monoclonal antibody clearance. Impact of modulating the interaction of IgG with the neonatal Fc receptor. *J Biol Chem* 2007 ; 282 : 1709-17.

TIRÉS À PART

C. Magdelaine-Beuzelin

Bon de commande



ISBN : 978-2-8425-4121-7 202 pages

À retourner à EDK, 2, rue Troyon - 92316 Sèvres Cedex
Tél. : 01 55 64 13 93 - Fax : 01 55 64 13 94 - E-mail : edk@edk.fr

NOM : Prénom :

Adresse :

Code postal : Ville :

Pays :

Fonction :

Je souhaite recevoir l'ouvrage **La déflation thérapeutique. Les adénopathies métastatiques prédominantes** :
35 € + 3 € de port = **38 € TTC**

en exemplaire, soit un total de €

Par chèque, à l'ordre de **EDK**

Par carte bancaire : Visa Eurocard/Mastercard

Carte n° | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Signature :

Date d'expiration : | | | | | | | |

N° de contrôle au dos de la carte : | | | |