



Institut des sciences biologiques du CNRC (ISB-CNRC)

Occasion d'affaires :

Anticorps anti-apoptotiques

L'occasion d'affaires

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est une lésion neurologique aiguë qui interrompt l'irrigation sanguine d'une partie du cerveau, soit par la formation d'un caillot dans une artère, soit par l'éclatement d'une artère. La partie du cerveau irriguée par cette artère est alors privée de l'oxygène transporté par le sang et meurt (se nécrose), ce qui entraîne la cessation du fonctionnement de cette région cérébrale. Le traitement initial d'un accident ischémique cérébral comporte l'utilisation d'un activateur tissulaire du plasminogène (TPA) comme médicament permettant de dissoudre les caillots de sang et de rétablir le flux sanguin. Ce médicament doit être administré dans les trois heures qui suivent l'AVC. Toutefois, le phénomène de l'apoptose, provoqué par le stress oxydant, entraîne des dommages tissulaires et neurologiques à la suite de l'ischémie ainsi que la perte de certaines fonctions fondamentales du cerveau.

Chaque année, environ 50 000 Canadiens et 750 000 Américains sont victimes d'un AVC, et le taux d'incidence annuel grimpe à plus de 1,5 % dans le cas des Américains âgés de plus de 65 ans. En raison du peu de temps dont on dispose pour administrer le TPA, on estime que seulement 4 % des patients le reçoivent. Le TPA le plus en demande, *Activase*, de Genentech/Roche, affiche des ventes annuelles de plus de 500 millions de dollars. Un anticorps ou une petite molécule anti-apoptique offrant une fenêtre thérapeutique beaucoup plus large pour son administration devrait bénéficier d'un marché plus important.

L'ISB-CNRC et un collaborateur de l'Université de Windsor ont mis au point plusieurs anticorps et isolé deux composés de faible poids moléculaire capables d'inhiber l'apoptose induite par le stress oxydant et offrant ainsi une protection contre les atteintes neurologiques lors d'un événement ischémique.

La technologie

Il a été démontré que l'induction inappropriée de l'apoptose joue un rôle dans le développement de maladies neurodégénératives et dans les atteintes neurologiques dues à un accident ischémique cérébral. Étant donné que la molécule Bax et la caspase 3 sont des composantes intracellulaires clés dans la voie de l'apoptose, des anticorps intracellulaires (« intracorps ») ayant une action inhibitrice contre la protéine Bax et la caspase 3 présenteraient un potentiel pour le traitement de troubles neurodégénératifs et des AVC. L'efficacité des intracorps est fortement tributaire de leur stabilité. Étant donné que dans l'environnement réducteur du cytoplasme, les intracorps ne peuvent former leurs liaisons disulfure stabilisatrices, seuls les intracorps suffisamment stables peuvent tolérer l'absence de la liaison disulfure et être exprimés sous une forme fonctionnelle. Habituellement, on utilisait comme intracorps des fragments Fv de chaîne unique (scFv; une molécule composée d'un domaine variable de chaîne lourde (VH) et d'un domaine variable de chaîne légère (VL) d'anticorps, reliés entre eux par un lieu). Mais récemment, on a démontré que trois types d'anticorps à domaine unique (sdAb), c'est-à-dire les VL, VH et VHH (anticorps VH dérivés d'anticorps à chaîne lourde de

camélidés) sont également viables comme intracorps. Bien qu'ils offrent une affinité comparable, les sdAbs présentent une stabilité, une solubilité et un niveau d'expression supérieurs par rapport aux scFvs et sont donc plus efficaces comme intracorps.

On a mis au point plusieurs intracorps VHH à domaine unique qui ciblent la molécule Bax et la caspase. Ces intracorps sont non toxiques pour leurs cellules hôtes de mammifère et rendent celles-ci très résistantes à l'apoptose induite par le stress oxydant. Ce sont donc des médicaments prometteurs dans le contexte de la thérapie génique.

De plus, en utilisant les intracorps VHH précités dans des dosages compétitifs, l'ISB-CNRC a identifié, à partir d'une banque PharmaCore, deux composés de faible poids moléculaire (mimétiques VHH) qui sont capables d'inhiber l'activité de la molécule Bax ainsi que l'apoptose induite par le stress oxydant dans des neuroblastomes humains et des cellules neuronales différenciées. Ces composés de faible poids moléculaire protègent diverses cellules neuronales contre l'apoptose induite par le stress oxydant et contre l'apoptose consécutive à l'hypoxie ou à l'hypoglycémie. On a également démontré que ces composés sont non toxiques *in vivo* et qu'ils présentent, par rapport aux intracorps VHH à usage thérapeutique, l'avantage supplémentaire de pouvoir pénétrer aisément dans les cellules et atteindre leur site d'action.

Brevets

- Des demandes de brevet sont en instance. Cas de brevet 11749 du CNRC.

L'ISB-CNRC est en tête pour l'obtention de la protection conférée par un brevet et la commercialisation de cette technologie.

Principales publications

McGonigal, K., Tanha, J., Palazov, E., Li, S., Gueorguieva-Owens, D. et Pandey, S. : *Isolation and functional characterization of single domain antibody modulators of Caspase-3 and apoptosis*. Applied Biochemistry and Biotechnology, juin 2008.

Gueorguieva., D., Li, S., Walsh, N., Mukerji, A., Tanha, J. et Pandey, S. : *Identification of single-domain, Bax-specific intrabodies that confer*

resistance to mammalian cells against oxidative-stress-induced apoptosis, FASEB J. (2006), 20, p. 2636 à 2638.

Le marché

Aux États-Unis, le coût total attribuable aux AVC est estimé à 43 milliards de dollars par an, et plus de la moitié de ce montant est composé des coûts directs des soins médicaux et de la thérapie. Au Canada, le coût total est estimé à 2,7 milliards de dollars par an.

Possibilités de transfert de technologie

- Une licence pour l'exploitation commerciale de cette technologie.

Personnes-ressources :

M. Stacey Nunes, Relations d'affaires

Tél. : 613-993-9212

Courriel : stacey.nunes@nrc.gc.ca

M. Yves Geoffrion, Relations d'affaires

Tél. : 613-991-6377

Courriel : yves.geoffrion@nrc.gc.ca