

Les inhibiteurs de convertases pourraient inaugurer une famille inédite de médicaments

Depuis 32 ans, le Dr G. Nabil Seidah a pris une solide longueur d'avance à l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) dans ses recherches sur les convertases, des enzymes impliquées dans le découpage des protéines en plus petites molécules actives. Aujourd'hui, sa connaissance étendue de cette famille de neuf convertases lui permet de mettre au point des « outils » cellulaires particulièrement novateurs capables de prendre place au tout début du processus de développement de médicaments inédits, des inhibiteurs de convertases, dans la lutte à la cholestérolémie.

Sous l'impulsion du Dr Michel Chrétien dans les années '70, le Dr Nabil G. Seidah s'est intéressé au processus du clivage qui entraîne la multiplication des protéines et leurs fragments dans le corps humain. Le Dr Chrétien avait émis l'hypothèse que le génome produit quelque milliers de grosses protéines, appelées précurseurs, qui sont ensuite découpées en des dizaines de milliers de fragments protéiques actifs. Ce découpage, proposait l'hypothèse, était le fait des convertases, processus sur lequel planche depuis 32 ans le Dr Seidah, directeur du laboratoire de biochimie neuroendocrinologique, à l'IRCM.

À l'époque, l'hypothèse des convertases était loin de faire l'unanimité dans la communauté scientifique. Mais au fil des années, les travaux de Nabil G. Seidah ont permis la découverte des convertases l'une après l'autre, la dernière, la protéine PCSK9, ayant été identifiée en 2003.

Les convertases font partie du cycle naturel de production protéique. Dans la séquence d'acides aminés d'une protéine, le gène d'origine inscrit une courte séquence d'identification, un « motif » de reconnaissance, qui indique à la convertase où elle doit effectuer son clivage.

Chaque convertase dans la famille de neuf est impliquée dans différents processus régulateurs. Plus spécifiquement, des recherches génétiques ont mis en lumière le rôle joué par la convertase PCSK9 dans des niveaux anormaux de cholestérol sanguin. En France, des populations chez lesquelles cette convertase est hyperactive accusent un taux élevé de crise cardiaque à partir de la quarantaine. Des recherches inverses aux États-Unis ont montré que des populations chez qui l'activité du PCSK9 est moindre



vivent à des âges très avancés sans troubles de cholestérol ou cardiovasculaires.

Sachant que les troubles cardiaques liés au cholestérol sont une catégorie de maladie prioritaire en Occident, Nabil G. Seidah a choisi de miser sur la recherche d'un inhibiteur de l'action de PCSK9. Ce qui fait dire à Dominique Bergeron, Conseillère en transfert de technologies à l'IRCM, que « la convertase la plus proche des essais cliniques est définitivement la PCSK9 ».

Le foie dispose normalement de protéines LDLR (low density lipid receptor) dont le rôle est de capter l'excédent de cholestérol présent dans le sang. Dans certaines formes d'hypercholestérolémie, suite à une action anormalement élevée de la PCSK9, le LDLR est dégradé et ne peut plus effectuer sa filtration, laissant le cholestérol s'accumuler dans le sang et éventuellement

On voit, de gauche à droite, Anne-Marie Larose, Dominique Bergeron et Nabil G. Seidah.

provoquer le blocage des artères cardiaques. Le propos est donc de trouver un agent qui inhiberait, ou tout au moins réduirait, l'activité de la PCSK9 auprès du LDLR.

Mais trouver un tel inhibiteur est justement l'étape cruciale qui se situe au tout début de la chaîne de développement pharmaceutique. Jusqu'ici, les compagnies pharmaceutiques, qui ont pourtant une grande expérience avec les enzymes, n'ont rien trouvé par des approches *in vitro*.

La clé repose donc dans la mise au point de lignées cellulaires (appelé en anglais *cell-based assay*), que les compagnies pourraient soumettre à leurs processus de criblage à

Les inhibiteurs de convertases pourraient inaugurer une famille inédite de médicaments

Suite de l'article en page couverture

haute capacité contre des banques de composés chimiques. De telles cultures, capables de produire à la fois la PCSK9 et le LDLR, peuvent ainsi révéler quelles molécules expérimentales, introduites dans la culture cellulaire, empêchent le PCSK9 d'agir sur le LDLR.

C'est ce que Nabil G. Seidah a fait, concevant deux types d'essais cellulaires, le CELISA et le SUPER-PCSK9. « Il peut exister d'autres approches, mais on croit détenir des approches originales très porteuses, » fait ressortir Anne-Marie Larose, Directrice, Développement des affaires, Sciences de la vie, chez Univalor, où elle est responsable de la commercialisation de cette technologie.

Les essais cellulaires du chercheur intéressent au plus haut point une demi-douzaine de compagnies pharmaceutiques, qui ont directement contacté le Dr Seidah. L'appât est substantiel, indique Anne-Marie Larose : « Le travail qui peut s'enclencher à partir des recherches du Dr Seidah s'attaque à un marché gigantesque où le Lipitor, de Pfizer, règne en maître. » ●



Nabil G. Seidah tient une des souris transgéniques avec lesquelles il travaille pour étudier l'opération des convertases.

Dr Guy Cloutier honoré par la Society for Medical Innovations and Technology

En mai dernier, le Dr Guy Cloutier prenait part au 18^e congrès international de la Society for Medical Innovations and Technology, à Monterey en Californie. Cette société se consacre à l'avancement des thérapies médicales non invasives dont l'un des buts est de réduire les complications post-chirurgicales. Parmi les 200 participants au congrès, une trentaine de chercheurs, dont le Dr Cloutier, ont été sélectionnés pour présenter leur projet tant oralement que par affiche, haussant ainsi la visibilité de leurs travaux de recherche. Son projet intitulé « Fabrication of multimodality

vascular imaging phantoms with fiducial markers and pathological 3D geometries obtained in CT-scan » s'est distingué des autres projets présentés. À tel point que le projet, développé conjointement par des chercheurs de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et du CHUM sous la supervision du Dr Cloutier et présentement en valorisation par Univalor, a remporté le troisième prix, soulignant ainsi sa qualité scientifique et son potentiel de transfert technologique. ●

Si la propriété intellectuelle vous intéresse ...

Univalor est heureuse de participer à l'organisation du prochain Forum international de la propriété intellectuelle – Québec (FORPIQ) qui aura lieu à Montréal les 22 et 23 février 2007. Pour sa 4^{ème} édition, le forum portera sur l'importance de la propriété intellectuelle dans la recherche de financement d'entreprises et des revenus qui peuvent découler de l'exploitation de cet actif.

Pour vous inscrire, veuillez visiter le site www.forpiq.com

L'orthèse frontale de Sainte-Justine : une nouvelle orthèse développée sur le terrain

Il s'agissait d'y penser. Une orthèse simple et élégante mise au point par deux thérapeutes et une orthésiste du CHU Sainte-Justine, le centre hospitalier universitaire mère-enfant, règle des problèmes persistants d'irritation, même de lésions, auprès d'enfants soumis à la ventilation assistée non-invasive. Toutefois, la nouvelle technologie, qu'on désire commercialiser dès l'automne, ne se limite pas aux enfants et peut s'appliquer aussi aux adultes.

« Cette nouvelle orthèse frontale ne nous vient pas de chercheurs dont le profil nous est familier, indique Louis Provencher, Directeur, Développement des affaires, Sciences de la vie, chez Univalor. Il s'agit du produit de deux praticiennes qui travaillent directement avec les patients et qui ont mis à profit leur savoir-faire. »

En effet, Claudette Blackburn et Lucie Farmer n'ont pas du tout l'habitude du sarreau blanc de laboratoire. La première est inhalothérapeute, la seconde, physiothérapeute, toutes deux au CHU Sainte-Justine. Une troisième personne, Johanne Leclerc, orthésiste, les a par la suite aidés à la fabrication de la première orthèse.

Claudette Blackburn était confrontée depuis quelque temps à des enfants qui, soumis à un traitement de ventilation assistée non-invasive (VANI), développaient sur le front des irritations persistantes, dûs à ce qu'on appelle des « points de pression ». Un tel traitement implique de poser un masque de ventilation sur la bouche et le nez d'un patient et de tenir ce masque en place à l'aide d'un harnais coussiné qui prend appui sur le front. Les enfants affichaient leur inconfort par leurs seuls moyens naturels : geignements et pleurs. Un enfant accusait même un renforcement osseux au front là où pesait l'appui supérieur du ventilateur. Une solution était impérieusement exigée par nos petits protégés.



« Dans un congrès auquel un collègue a assisté aux États-Unis, rappelle Mme Blackburn, les gens discutaient sans fin du fait qu'ils n'avaient pas de solution pour éliminer ces points de pression. Lucie et moi, nous avons trouvé une solution. » Les deux thérapeutes ont effectué des rencontres de remue-ménages pour explorer les solutions possibles, imaginant différents systèmes d'attelles et même un casque qui distribuerait les pressions partout sur le crâne. A émergé de ces réflexions une solution élégamment simple : une orthèse se présentant comme une plaque de silicone rigide recouvrant le front du patient et moulée à sa forme.

Un premier modèle de l'orthèse a été appliqué à l'enfant qui avait développé un renforcement osseux. Ce dernier a disparu. C'est dire que l'orthèse pourrait avoir une action thérapeutique, mais « son rôle est avant tout préventif », fait ressortir Lucie Farmer.

L'application de l'orthèse ne se limite pas aux enfants. « Entre 500 et 600 personnes sont soumises chaque année à des traitements d'inhalation au Québec, ajoute Mme Blackburn et, selon le Programme national d'assistance ventilatoire à domicile, 10% de ces patients en viennent à développer des plaies. Ces cas pourraient bénéficier d'une orthèse, mais on peut imaginer que le recours à l'orthèse pourrait devenir systématique. »

Une telle standardisation ne poserait pas de problème puisque « le moulage est habituel dans la pratique d'orthèses et plusieurs hôpitaux ont des départements d'orthèses ou ont accès à un orthésiste, note Mme Farmer. Notre technologie est donc compatible avec les ressources qui sont déjà en place. »

Univalor a déjà établi un lien avec une compagnie québécoise d'orthèses « qui est très intéressée à poursuivre les discussions afin d'offrir la technologie aux établissements de santé du Québec, » indique Louis Provencher.



Claudette Blackburn, à gauche, et Lucie Farmer présentent la disposition de leur orthèse frontale sur une poupée de démonstration équipée d'un appareillage de ventilation assistée non-invasive.

« Éventuellement, cette offre s'ouvrirait sur les États-Unis et l'Europe. »

Comme le note M. Provencher, l'orthèse du CHU Sainte-Justine s'adresse à un marché relativement restreint, la clientèle nord-américaine potentielle représentant annuellement quelques 20,000 patients (le marché québécois constitue environ 1/40^e de l'ensemble nord-américain). Les motifs qui animent le CHU Sainte-Justine à promouvoir la commercialisation de l'orthèse sont tout d'abord de répondre au besoin de sa "petite clientèle", de faire connaître une solution simple aux autres intervenants du milieu, mais aussi un désir de valoriser l'excellence de ses intervenants et de son expertise», souligne M. Provencher.

Le CHU Sainte-Justine ne lésine d'ailleurs pas. « Il explore présentement un protocole d'application clinique plus élargi de l'orthèse pour améliorer la qualité de vie de ses patients, » signale Mme Blackburn. La compagnie d'orthèses non plus ne lésine pas : « On parle d'une entente commerciale qui se conclurait dans le courant de l'automne, » dit M. Provencher, d'Univalor. ●

Univalor signe une entente de licence avec Sanofi Pasteur

Univalor a récemment conclu un accord de licence avec Sanofi Pasteur, la société spécialisée en vaccins du groupe Sanofi-Aventis, pour le développement de la molécule CD80/86 de costimulation démontrant un important potentiel de thérapie immunitaire dans le traitement du cancer.

L'entente accorde à Sanofi Pasteur une licence d'utilisation exclusive pour des vaccins thérapeutiques en oncologie qui utiliseront leurs propres systèmes d'expression. Les propriétaires, Valorisation-Recherche, société en commandite, l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM) et The Trustees of the University of Pennsylvania, recevront des paiements basés sur l'atteinte de jalons de performance lors du développement de la technologie. Leur seront également versées des redevances sur les ventes advenant la commercialisation d'un vaccin par Sanofi Pasteur.

La plateforme technologique CD80/86 est basée sur la recherche fondamentale effectuée conjointement par le Dr Rafick-Pierre Sékaly, professeur titulaire de médecine en microbiologie et immunologie à l'Université de Montréal et directeur du laboratoire d'immunologie du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), le Dr David Weiner et Michael G. Agadjanyan, de l'University of Pennsylvania, enfin Mark Holterman, ancien chercheur de l'IRCM. Ensemble, ils ont développé une méthode qui modifie génétiquement les molécules CD80/86 pour moduler les réponses immunitaires de façon sélective.

En utilisant un vecteur d'expression viral pour transporter le matériel génétique dans les cellules ciblées, les molécules peuvent ainsi être administrées avec les vaccins thérapeutiques comme des adjuvants moléculaires (ou stimulateurs de l'activité immunitaire) afin d'améliorer la réponse immunitaire. Un tel travail s'inscrit dans les recherches de pointe qui cherchent à mobiliser le système immunitaire dans la lutte contre le cancer. Le développement de cette technologie pourrait permettre la création d'agents immunothérapeutiques plus sécuritaires et plus efficaces qui seront administrés seuls ou comme adjuvants lors de traitements tels que la chimiothérapie ciblée. Cette technologie représente une avancée majeure dans le domaine de l'immunothérapie.

Dans le collimateur

- Algorithmes de traitement d'images et de vidéos en temps réel ou non, développés par des chercheurs de l'Université de Montréal.
- Modèle murin pour l'évaluation de la polykystose rénale ou ADPKD, mis au point par une chercheuse de l'Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM).
- Méthodes et algorithmes de correction d'erreur pour systèmes métrologiques, conçus par des chercheurs de l'École Polytechnique de Montréal.
- Méthode qui incorpore les impulsions pseudo-adiabatiques RF dans les séquences d'acquisition d'imagerie en résonance magnétique (IRM) afin de permettre des mesures quantitatives, développée par des chercheurs du CHUM.
- Traitement combiné de la rhinite et de l'asthme, mis au point par des chercheurs de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal.
- Polymère chélateur capable d'éliminer l'effet nocif de la gliadine (agent responsable de l'intolérance au gluten) sur la muqueuse intestinale, conçu par une équipe de recherche de l'Université de Montréal.



Mission : commercialiser les résultats de la recherche de l'Université de Montréal, de l'École Polytechnique de Montréal, du CHU Sainte-Justine, le centre hospitalier universitaire mère-enfant, de HEC Montréal, de l'Institut de recherches cliniques de Montréal, de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Univalor est également l'une des sociétés de commercialisation du Centre hospitalier universitaire de Montréal, de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal et de l'Institut de cardiologie de Montréal.

Éditeur : Luc E. Morisset

Rédaction et coordination :
Yan Barcelo

Photographe : Bernard Lambert

Réalisation graphique et impression :
Imprimerie Touchette & ass inc.

Partenaires :



Abonnement gratuit disponible à :
www.univalor.ca

Reproduction autorisée avec mention obligatoire de la source.

Univalor
Adresse civique :
5160, boulevard Décarie, bureau 770
Montréal, Québec H3X 2H9

Adresse postale :
C.P. 6079, succursale Centre-ville
Montréal, Québec H3C 3A7

Téléphone : (514) 340-3243
Télécopieur : (514) 340-3204
info@univalor.ca

Gestion Univalor,
société en commandite

Dépôt légal 2006
Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada
ISSN 1703-0714



Canada