



Caractérisation fonctionnelle

Les développeurs de produits biologiques et de vaccins exploitent notre savoir-faire en caractérisation fonctionnelle pour traduire le développement de traitements prometteurs en résultats cliniques. Nous transférons également nos données et méthodes à des organisations de recherche et de fabrication à contrat (ORC et OFC) afin de leur permettre d'offrir de nouveaux services pour renforcer l'écosystème biopharmaceutique au Canada.



Évaluer le comportement de molécules complexes

Nous sommes passés maîtres dans l'évaluation du comportement de protéines thérapeutiques et de vaccins complexes – y compris les mécanismes de liaison, de signalisation, d'internalisation et d'action, sans oublier les propriétés touchant la toxicité, la biodistribution, l'immunogénicité, l'immunostimulation, l'efficacité et l'innocuité – dans les cellules et les organismes vivants.

Nous pouvons vous aider à identifier des cibles et des biomarqueurs, et à choisir des candidats grâce au criblage à haut débit. Nos essais et notre documentation vous soutiennent dans la préparation de la demande d'essai clinique (DEC) au Canada et la demande de présentation d'un nouveau médicament de recherche (DPNMR) aux États-Unis, pour vous aider à traduire vos résultats de recherche en avantages concrets pour les patients.

Expertise R-D – *in vitro*

Génomique

- › Découverte de cibles et de biomarqueurs par le séquençage de nouvelle génération et la transcriptomique
- › Biomarqueurs prédictifs cérébraux et du cancer
- › Génotypage : système rapide de PCR en temps réel 7500 d'Applied Biosystems, système de détection de séquences ABI PRISM 7000, système numérique de PCR de Raindance, analyseur génétique 3130x d'Applied Biosystems
- › Biologie des systèmes : effets des interactions et des conditions changeantes dans l'environnement cellulaire

Essais primaires

- › Identification de cibles pour des thérapies protéiques complexes tel que des anticorps bispécifiques, des conjugués anticorps-médicament (CAM), des fragments d'anticorps, des immunomodulateurs et des pièges à protéines
- › Criblage à haut débit au moyen d'analyseurs à plaques de 96 et de 384 cupules pour identification de candidats : 4 plateformes de criblage robotisées
- › Développement de lieux et conjugaison moléculaire en préparation aux épreuves de cytotoxicité des CAM;
- › Caractérisation de l'affinité et de la liaison : cytométrie de flux, lecteur d'interaction entre protéines sans marquage pour la détection par résonance plasmonique de surface, système Octet, système d'analyse à 384 cupules d'Epic Corning

- › Analyse de fonctions cellulaires : signalisation, internalisation par imagerie automatisée à grande densité, cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC), cytotoxicité dépendante du complément (CDC), biologie du cancer
- › Développement collaboratif et transfert d'essais d'activité biologique *in vitro* à des ORC et OFC.
- › Établissement du profil du produit cible en développement (DTPP), tests en vue des essais cliniques, et documentation conforme aux exigences réglementaires
- › Conception d'essais non standards pour répondre à des questions précises sur des candidats thérapeutiques

Pharmacologie *in vitro*

- › Essais cellulaires et moléculaires pour évaluer la liaison au récepteur, l'absorption de substances médicamenteuses, la transcytose, le mécanisme d'action, l'interaction cible-candidat, et la toxicité
- › Suivi des protéines dans des cellules vivantes, jeux ordonnés de protéines, immunocytochimie, transfert Western et ELISA
- › Évaluation des voies de signalisation de récepteurs dans des cellules pour l'analyse fonctionnelle de candidats thérapeutiques (phosphorylation, déphosphorylation, seconds messagers)

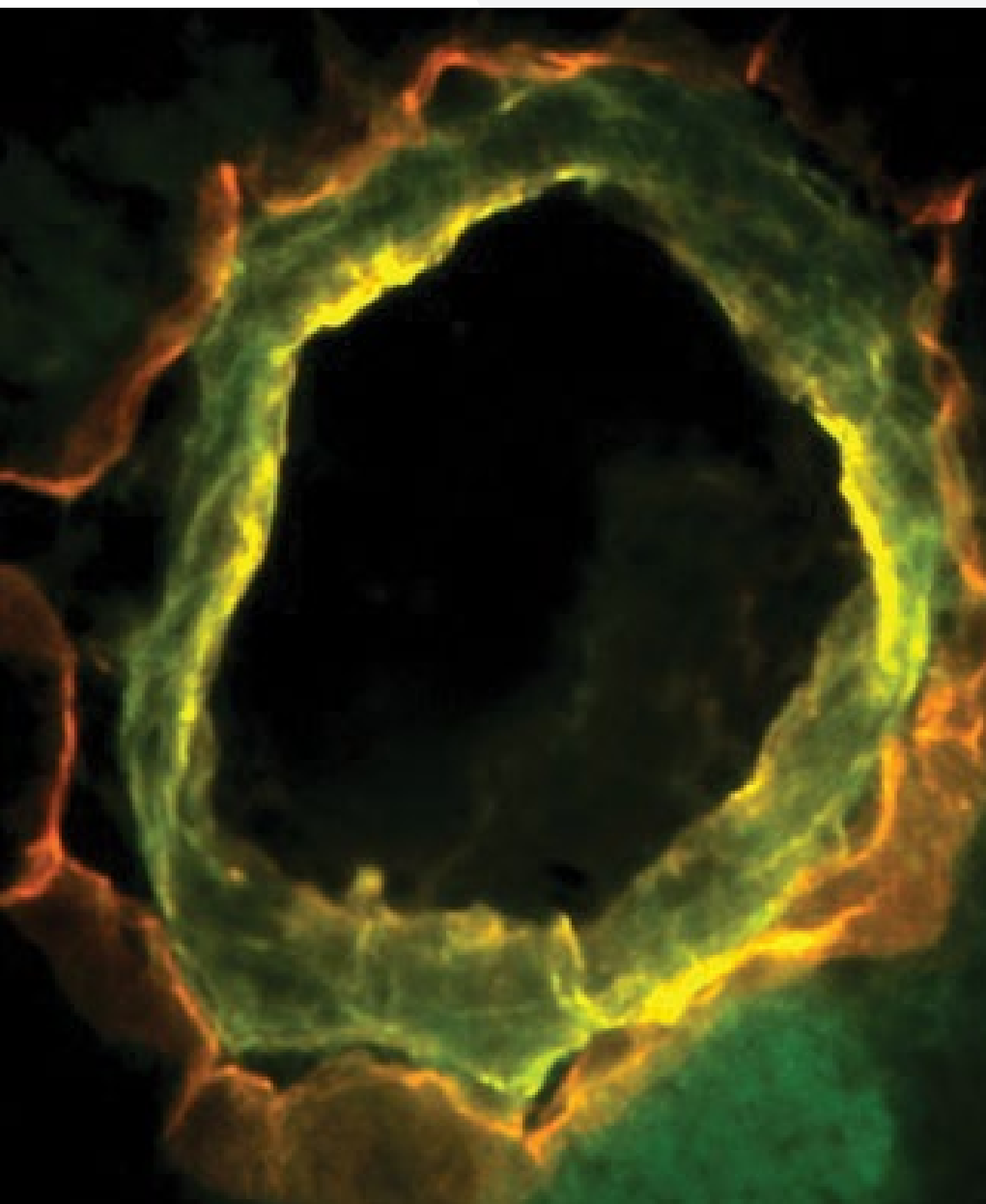
- › Modèles de barrière hémato-encéphalique développés à partir de cellules souches du rat et de l'humain
- › Évaluation de la capacité des médicaments à traverser la barrière hématoencéphalique dans des modèles *in vitro*
- › Évaluation de médicaments à l'intérieur d'organoïdes : neurones, cellules gliales, cellules cardiaques

Électrophysiologie

- › Physiologie de canaux ioniques et de récepteurs ionotropiques
- › Mécanisme d'action de candidats thérapeutiques sur des cellules individuelles et des réseaux neuronaux
- › Méthodes électrophysiologiques :
 - technologies de patch-clamp manuelles et automatiques
 - réseaux d'électrodes (MEA)
- › Criblage de banques pour modulateurs de canaux ioniques : technologie de patch-clamp automatique (Patch Xpress 7000A)
- › Modèles de coupes du cerveau et de cellules neuronales primaires

Immunologie du cancer et immunomodulation

- › Modèles *in vitro* et *in vivo* pour évaluer des stratégies d'immunothérapie et d'immunomodulation
- › Développement, optimisation et qualification des tests servant à mesurer l'immunité innée, humorale et à médiation cellulaire, ainsi que l'immunostimulation et l'immunotoxicité
- › Analyses biochimiques et immunologiques de différents liquides biologiques, dont des échantillons de sang, d'urine et de salive, conformes aux normes de l'industrie





- › Études des mécanismes d'action pour évaluer la stimulation de différentes catégories de cellules
- › Biologie des systèmes pour évaluer les interactions des cellules immunitaires afin de découvrir de nouvelles cibles d'immunothérapie ou d'immunomodulation
- › Cytométrie de flux et tri cellulaire : jusqu'à 18 couleurs (Beckton Dickinson LRS Fortessa et FACSCanto), tri à six voies (Beckman Coulter MoFlo Astrios)

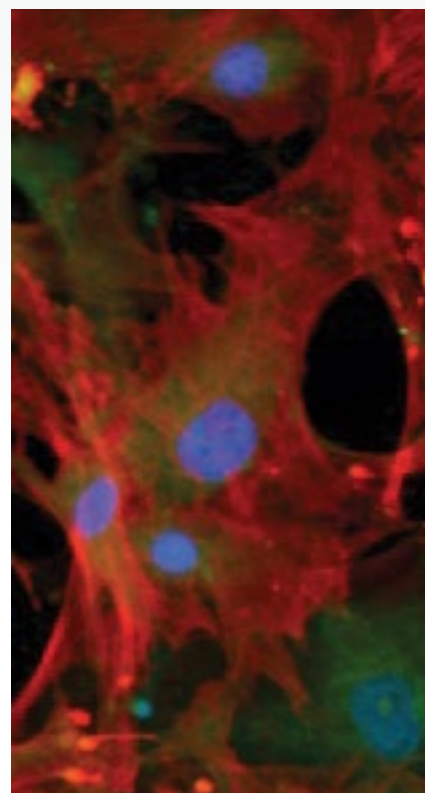
Expertise R-D – *in vivo*

Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique

- › Extractions précoces de données pharmacodynamiques
- › Modèles d'efficacité oncologique : xénographiques, syngéniques, sous-cutanés, orthotopiques, bioluminescents

- › Pharmacocinétique et biodistribution
- › Modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique pour conception expérimentale, posologie (sélection, horaire, modulation du dosage)
- › Biomarqueurs de surveillance et d'engagement avec la cible
- › Modèles d'agents pathogènes et essai d'exposition à des aérosols
- › Modèles d'immunomodulation
- › Essais d'immunotoxicologie (ITOX) et d'innocuité non conforme aux directives des bonnes pratiques en laboratoire (BPL)
- › Données pour étayer les demandes d'essais cliniques, rapports d'études non cliniques aux termes du module 4 :
 - 4.2.1 Pharmacologie
 - 4.2.2 Pharmacocinétiques
 - 4.2.3 Toxicologie

- › Transposition et qualification de biomarqueurs de l'étape préclinique à l'étape clinique



Pharmacologie du système nerveux central (SNC)

- › Modèles de maladies du SNC : maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, AVC, épilepsie, traumatisme crânien
- › Modèles de comportements et de réactions pharmacodynamiques : anxiété, apprentissage et mémoire, fonction motrice, douleur
- › Administration de médicaments : injection intracérébrale (IC et ICV), intraveineuse, sous-cutanée, nasale, orale et par mini-pompe à perfusion
- › Capacité de molécules thérapeutiques à franchir la barrière hémato-encéphalique et réponses pharmacologiques (efficacité et innocuité)
 - Prélèvement aigu et en série de liquide céphalo-rachidien
 - Perfusion cérébrale *in situ*
 - Prélèvement de tissus cérébraux pour analyse histochimique et biochimique de différentes régions du cerveau

- Analyse des biomarqueurs et de la concentration de médicaments par spectroscopie de masse MRM, ELISA, et transfert Western
- › Évaluation des voies de signalisation des récepteurs dans des tissus cérébraux *ex vivo* aux fins d'analyse fonctionnelle de l'engagement des cibles (phosphorylation, déphosphorylation, seconds messagers)

Imagerie préclinique

- › Imagerie *in vivo* : moléculaire, anatomique et fonctionnelle
 - Système d'imagerie optique eXplore Optix à domaine temporel pour la biodistribution
 - Système d'imagerie IVIS en bioluminescence et fluorescence
 - Microtomographie par ordinateur pour analyse de tissus osseux, tumoraux et vasculaires
 - Système d'imagerie multiphotons Zeiss LSM pour études *in vivo* de fenêtre crânienne
- › Imagerie, analyses pharmacocinétiques et de biodistribution *in vivo*

- › Développement de sondes d'imagerie
- › Histologie et immunocoloration
- › Microscopie :
 - Microscopie à épifluorescence : système grand angle Lifetime CellSens Olympus IX 81
 - Microscopie à épifluorescence pour imagerie calcique : microscope Widefield Olympus IX 81 de la série Lifetime CellSens pour imagerie ratiométrique à grande vitesse avec fonction d'analyse par fluorescence en infrarouge
 - Microscopie confocale : microscope confocal à balayage laser FV1000 Olympus
 - Criblage haute densité : système d'imagerie à grand champ ImageXpress micro XLS
 - Microscopie stéréologique : Olympus BX 50
- › Analyse d'images : stéréologie, quantification, et logiciels spécialisés

Vous êtes intéressé?

Nous pouvons vous aider à déterminer comment votre molécule se comporte *in vitro* et *in vivo*. Contactez nos experts aujourd'hui!



CONTACT

Jean Labrecque

Chef d'équipe,
Essais primaires
Tél. : 514-240-3300
Jean.Labrecque@cnrc-nrc.gc.ca

Risini Weeratna

Chef d'équipe,
Immunologie du cancer
Tél. : 613-990-7934
Risini.Weeratna@nrc-cnrc.gc.ca

Simon Drouin

Chef d'équipe,
Génomique
Tél. : 514-496-6370
Simon.Drouin@cnrc-nrc.gc.ca

Maria Moreno

Chef de section,
Pharmacologie *in vivo*
Tél. : 613-990-0829
Maria.Moreno@nrc-cnrc.gc.ca

NR16-186/2017F-PDF
ISBN 978-0-660-24074-9 PDF
ISBN 978-0-660-24075-6 PAPIER

Décembre 2018
English version available