

Plateforme ADAPT pour la maturation de l'affinité des anticorps (T-90201)

Survol

La conception de produits thérapeutiques biologiques supérieurs, notamment les anticorps monoclonaux, les anticorps à domaine unique, les fragments d'anticorps, les protéines de synthèse et les domaines de protéines, passe par l'optimisation de leur capacité à se lier aux cibles responsables de la maladie (antigènes). L'optimisation de l'affinité des produits biologiques par sélection ou criblage en laboratoire exige un investissement considérable et ne fournit qu'un contrôle limité sur l'affinité et la stabilité atteignables. Elle génère également une compréhension incom-

plète des interactions moléculaires des produits biologiques.

Afin d'aider à la sélection de mutations qui améliorent ou modulent l'affinité des anticorps et d'autres produits biologiques, le CNRC a mis au point une plateforme informatique nommée ADAPT (*Assisted Design of Antibody and Protein Therapeutics*). La plateforme ADAPT alterne les cycles de prédictions computationnelles avec la validation par essais au laboratoire, améliorant de façon marquée la conception des protéines thérapeutiques en guidant la sélection des mutations optimales.

Transfert de technologie

- › Entente de R-D pour service ou collaboration

Applications de marché

- › Maturation et modulation de l'affinité de protéines thérapeutiques, utilisées pour traiter une vaste gamme de maladies

Comment ça fonctionne

Pour commencer, ADAPT crible de manière exhaustive l'interface de la protéine, c'est-à-dire les régions déterminant la complémentarité (RDC)

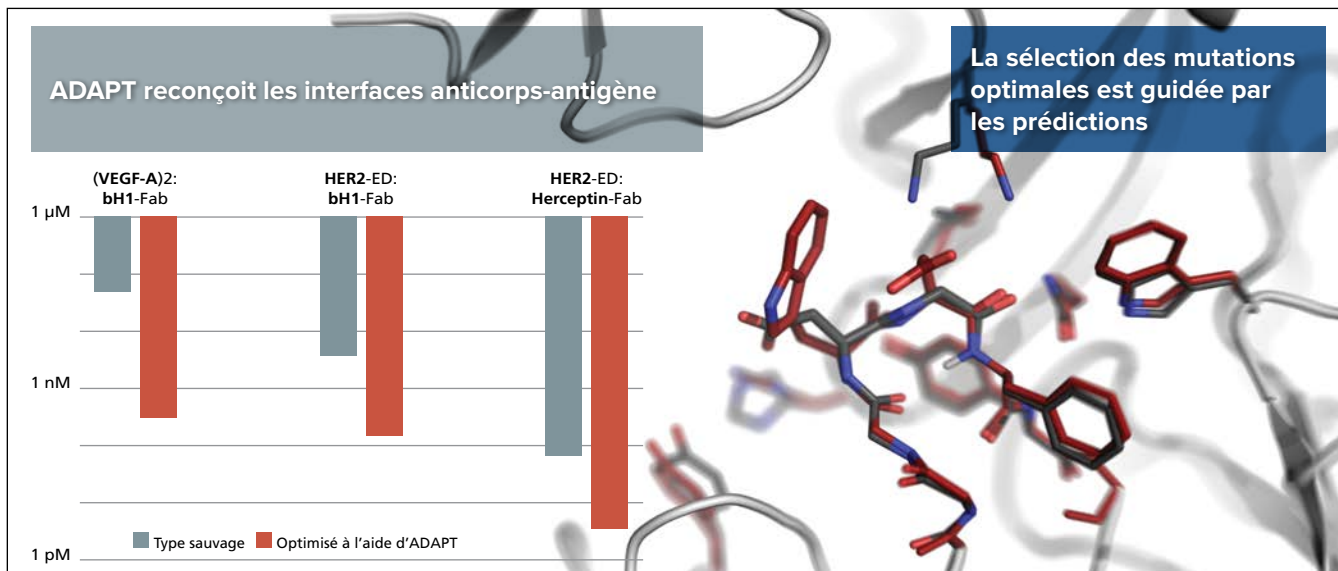


Figure 1: Exemples de fragments d'anticorps avec différentes capacités de liaison à l'antigène et dont l'affinité a été maturée par ADAPT (jusqu'à trois itérations de mutations nécessaires).

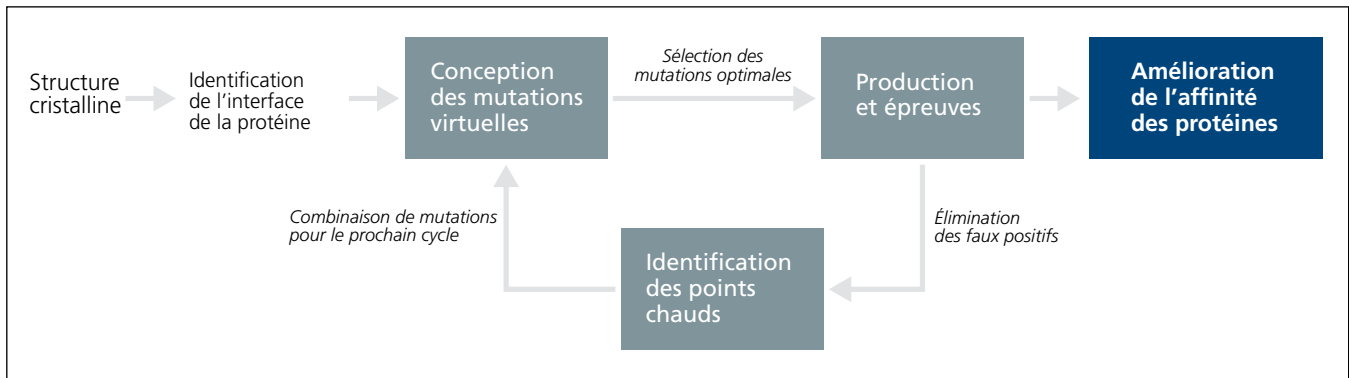


Figure 2 : La plateforme ADAPT comporte une étape automatisée de criblage des mutations. Les prédictions guident la sélection de mutations optimales à l'aide d'une interface web. Les mutants sont ensuite produits afin d'éliminer les faux positifs virtuels et d'identifier les points chauds. La combinaison de points chauds lors des cycles subséquents d'ADAPT mènera à l'obtention d'une séquence optimale.

des anticorps, et crée ensuite des mutations virtuelles à l'aide de quatre méthodes computationnelles : FoldX, Rosetta, SCWRL, et SIE. Un modèle de consensus des mutations est bâti afin de prédire l'affinité de liaison et de guider la sélection de mutants qui pourront améliorer ou moduler l'affinité.

Un petit nombre de mutants à point unique sont ensuite produits et mis à l'épreuve pour éliminer les faux positifs, ce qui permet de repérer des points chauds pour l'amélioration de l'affinité.

Pour atteindre l'affinité souhaitée, une deuxième itération d'ADAPT crée des nouvelles mutations virtuelles en éliminant les paires non additives issues des incompatibilités structurelles des points chauds repérés lors de la première étape. On procède ensuite à d'autres cycles calcul-mesure jusqu'à ce que l'amélioration de l'affinité atteigne un plateau. En général, le procédé d'optimisation nécessitera entre un à quatre cycles de mutations pour obtenir environ 30 à 50 mutants.

Un client désirant améliorer l'affinité d'une protéine recevra des rapports du CNRC à intervalles réguliers indiquant

combien de mutants ont été générés et dans quelle proportion leur affinité a été améliorée. En général, il faut au minimum des doubles mutations pour que le CNRC fasse une recommandation au client quant au meilleur mutant à retenir, les triples et quadruples mutants fournissant un spectre plus poussé de candidats parmi lesquels choisir. Le CNRC adaptera la fréquence des rapports soumis en fonction des résultats obtenus, de manière à répondre aux besoins des clients.

Pour qu'un accès à la technologie soit offert, il faut fournir la structure cristalline des deux protéines en interaction (p. ex., le complexe anticorps antigène) pour lesquelles les clients cherchent à obtenir une affinité améliorée, ou qu'elle soit accessible publiquement.

Bénéfices

- › Économie de temps et d'argent par la réduction du procédé exhaustif d'optimisation en laboratoire
- › Souplesse de la conception permet l'obtention de plusieurs candidats bien caractérisés

- › Grande applicabilité à l'optimisation des interfaces protéine-protéine en général
- › Convient à l'optimisation par spécificité

Brevets

CNRC dossier 90201 : Aucune demande soumise; savoir-faire offert dans le cadre de services ou de projets de collaboration de R-D.

CONTACT

Daniel Desmarteaux

Chef, Relations avec les clients
Tél. : 514-496-5300
Daniel.Desmarteaux
@cnrc-nrc.gc.ca

www.nrc-cnrc.gc.ca/fra/rd/ptsh

NR16-171/2017F-PDF
ISBN 978-0-660-23916-3 PAPIER
ISBN 978-0-660-23915-6 PDF

Décembre 2017
English version available